Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 191 del 18 agosto 1997 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Lunedì, 18 agosto 1997 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 162

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 15 luglio 1997.

Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 15 luglio 1997.

Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visti i decreti del Ministro della sanità 28 luglio e 25 agosto 1977, pubblicati rispettivamente nella *Gazzetta Ufficiale* n. 216 del 9 agosto 1977 e n. 328 del 1° settembre 1977;

Visto l'art. 6, comma 1, lettera *c)* della legge 23 dicembre 1978, n. 833, pubblicata nel supplemento della *Gazzetta Ufficiale* n. 360 del 28 dicembre 1978;

Visto l'art. 8, comma 11, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 19 giugno 1991;

Visto il decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel supplemento alla *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 1992;

Visto l'art. 1, comma *c),* del decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 1994, n. 754, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 15 del 19 gennaio 1995;

Viste le linee guida per le prove cliniche, di cui al volume III della pubblicazione della Commissione europea «La disciplina relativa ai medicinali nella Unione europea», 1996, e relativi aggiornamenti;

Visto l'art. 108 del decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 136 del 13 giugno 1995;

Considerato che nelle more di una specifica normativa per la sperimentazione clinica dei medicinali è necessario recepire le linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, adottate dall'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA) nella seduta plenaria del Comitato permanente per i medicinali per uso umano (CPMP) del 17 luglio 1996 di cui al documento E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (CPMP/ICH/135/1995,);

Considerato che nelle more di una specifica normativa relativa ai comitati etici, è opportuno, limitatamente ai compiti connessi con le sperimentazioni cliniche dei farmaci, definire le modalità di recepimento delle citate linee guida in relazione alle attività dei comitati etici;

Decreta:

Art. 1.

Recepimento delle linee guida dell'U.E. di buona pratica clinica

1. Le linee guida di buona pratica clinica citate in premessa e riportate all'allegato 1 costituiscono le norme tecniche e procedurali di riferimento per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche e dei medicinali in Italia.

2. In conformità a quanto previsto al comma 1, l'allegato 1 al decreto ministeriale 27 aprile 1992, recante «Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE», è sostituito dall'allegato 1 al presente decreto.

Art. 2.

Linee guida europee sulle sperimentazioni

1. L'allegato 2 al decreto ministeriale 27 aprile 1992 è sostituito dall'allegato 2 al presente decreto.

2. Le linee guida europee per le prove cliniche elencate nell'allegato richiamato al comma 1, sono prese in considerazione anche ai fini della effettuazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali non correlate a domanda di autorizzazione alla immissione in commercio.

Art. 3.

Approvazione delle sperimentazioni

1. Fermo restando quanto previsto dalle norme vigenti in materia di responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor nel merito della sperimentazione e delle sue conseguenze, spetta ai comitati etici indipendenti di cui all'allegato 1 al presente decreto, secondo le modalità ivi descritte, di approvare l'esecuzione delle singole sperimentazioni e i relativi protocolli sperimentali ed i documenti connessi, fatte salve le competenze attribuite al Ministero della sanità dalla normativa vigente.

2. Al fine di ottenere l'approvazione di cui ai comma 1, i proponenti le sperimentazioni sono tenuti a sottoporre al comitato etico competente specIfica domanda secondo le modalità previste dall'allegato 1 al presente decreto.

3. Il comitato etico, nell'esame delle domande di cui al comma 2, si attiene a quanto indicato al riguardo nelle linee guida richiamate dal presente decreto ed in particolare all'allegato 1, paragrafi 2 e 3.

4. Nessuna sperimentazione clinica dei medicinali può essere condotta senza l'approvazione del competente comitato etico di cui al comma 1.

Art. 4.

Istituzione dei comitati etici e comitati di riferimento

1. I comitati etici indipendenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, sono istituiti secondo le indicazioni e nel rispetto dei requisiti minimi di cui al paragrafo 3 dell'allegato 1 al presente decreto, dall'organo di amministrazione delle strutture sanitarie che intendono eseguire sperimentazioni cliniche dei medicinali.

2. Le strutture che sono prive di comitati con le caratteristiche di cui al richiamato paragrafo 3 dell'allegato 1, possono eseguire sperimentazioni a seguito dell'approvazione di altro comitato etico indipendente di riferimento, individuato dalla regione competente per territorio, purché in conformità a quanto previsto dal presente decreto.

3. Nel caso di studi multicentrici, il parere del comitato etico indipendente della struttura alla quale afferisce il coordinatore della sperimentazione, può essere solo accettato ovvero rifiutato in toto dai comitati etici degli altri centri coinvolti nella sperimentazione stessa.

Art. 5.

Norme transitorie

1. Nei sei mesi successivi alla entrata in vigore del presente decreto, previa approvazione del comitato etico competente, è possibile, in caso di documentata impossibilità ad attenersi alle linee guida di cui all'allegato 1, seguire le precedenti linee guida di buona pratica clinica pubblicate in allegato al decreto ministeriale 27 aprile 1992 nel supplemento alla *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 1992.

2. Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 15 luglio 1997

Il Ministro: BINDI

ALLEGATO 1

LINEE GUIDA PER LA BUONA PRATICA CLINICA (CPMP/ICH/135/95)

INTRODUZIONE

La Buona Pratica Clinica [*Good Clinical Practice* (GCP)] e uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i princìpi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

Questa linea guida di Buona Pratica Clinica ha l'obiettivo di fornire uno standard comune a Unione Europea (UE), Giappone e Stati Uniti per facilitare la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle autorità regolatorie di queste aree geografiche.

Questa linea guida è stata messa a punto sulla base delle GCP attualmente adottate da Unione Europea, Giappone e Stati Uniti, oltre che da Australia, Canada, Paesi Nordici e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Questa linea guida dove essere osservata ogniqualvolta si producano dati clinici da sottoporre alle autorità regolatorie.

I princìpi stabiliti in questa linea guida possono essere applicati anche nel caso di altre sperimentazioni cliniche che possano avere un impatto sulla sicurezza e sul benessere di soggetti umani.

1. GLOSSARIO

1.1 Reazione Avversa da Farmaci (ADR)

Durante la sperimentazione clinica di un nuovo prodotto medicinale prima della sua approvazione, oppure nel caso di suoi nuovi utilizzi, proprio perché non è possibile stabilirne il dosaggio terapeutico: tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale correlate ad un qualsiasi dosaggio devono essere considerate reazioni avverse da farmaci. Per 'risposte ad un prodotto medicinale' si intende che vi sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa.

Per quanto riguarda i prodotti medicinali già in commercio:

una risposta ad un farmaco che sia nociva e non voluta e che si verifichi ai dosaggi normalmente impiegati nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, o per la terapia di malattie, oppure per modificare funzioni fisiologiche.

1.2 Evento Avverso (AE)

Qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento.

Un evento avverso (AE) può quindi essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio), sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto medicinale (in sperimentazione) per coincidenza temporale, sia essa correlata o meno al prodotto medicinale (in sperimentazione).

1.3 Emendamento (al protocollo)

Vedi Protocollo (Emendamento al).

1.4 Disposizioni Normative Applicabili

Qualsiasi legge e regolamento che si riferisca alla effettuazione di studi clinici su prodotti in sperimentazione.

1.5 Approvazione (riferita alla Commissione di Revisione dell'Istituzione)

Approvazione dell'IRB secondo la quale lo studio clinico è stato esaminato e può essere effettuato in un centro dell'istituzione nel rispetto delle limitazioni indicate dall'IRB, dall'istituzione, dalla Buona Pratica Clinica (GCP) e dalle disposizioni normative applicabili.

1.6 Verifica

Un controllo sistematico ed indipendente delle attività e dei documenti pertinenti allo studio per determinare se siano state espletate le attività relative allo studio, e se i dati siano stati registrati, analizzati e accuratamente trasmessi in conformità al protocollo, alle Procedure Operative Standard dello sponsor (*Standard Operating Procedures*, SOPs), alla Buona Pratica Clinica (GCP) e alle disposizioni normative applicabili.

1.7 Certificato di Verifica

Dichiarazione rilasciata dal responsabile della verifica che conferma l'avvenuta verifica.

1.8 Rapporto di Verifica

Una valutazione scritta rilasciata dall'addetto alla verifica dello sponsor dei risultati della verifica.

1.9 Percorso di verifica

Documentazione che permette di ricostruire il corso dei fatti.

1.10 Occultamento/Mascheramento

Una procedura in base alla quale una o più parti coinvolte nello studio vengono tenute all'oscuro di quale sia il trattamento assegnato. La modalità in "singolo cieco" solitamente prevede che l'assegnazione del trattamento non sia nota al/i soggetto/i, mentre quella in doppio cieco di solito prevede che l'assegnazione del trattamento non sia noto a soggetto/i, sperimentatore/i, addetti al monitoraggio, e, in alcuni casi, anche a coloro che analizzano i dati.

1.11 Scheda Raccolta Dati (CRF)

Un documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor relativamente a ciascun partecipante allo studio.

1.12 Sperimentazione Clinica/Studio

Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo ed l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia. I termini 'sperimentazione clinica' e 'studio clinico' sono sinonimi.

1.13 Rapporto su Sperimentazione Clinica/Studio

Una descrizione scritta di una sperimentazione/studio di qualsiasi agente terapeutico, profilattico o diagnostico condotto su soggetti umani, nella quale i dati clinici e

statistici sono descritti, presentati ed analizzati in modo da essere pienamente integrati in un unico rapporto.

1.14 Prodotto di Confronto

Prodotto in sperimentazione o già presente sul mercato (cioè, controllo attivo), oppure placebo, utilizzati come riferimento in uno studio clinico.

1.15 Conformità (in relazione agli studi)

Aderenza a tutti i requisiti relativi allo studio, alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.

1.16 Confidenzialità

Evitare la divulgazione, se non a persone autorizzate, di informazioni di proprietà dello sponsor o riguardanti l'identità del soggetto.

1.17 Contratto

Accordo scritto, datato e sottoscritto tra due o più parti nel quale vengono definiti la distribuzione delle mansioni e degli obblighi con le eventuali deleghe e, se del caso, gli aspetti finanziari. Il protocollo può fungere da base per il contratto.

1.18 Comitato di Coordinamento

Un comitato che lo sponsor può istituire per coordinare l'espletamento di uno studio multicentrico.

1.19 Sperimentatore Coordinatore

Uno sperimentatore a cui viene attribuita la responsabilità del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano ad uno studio multicentrico.

1.20 Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO)

Una persona o un'organizzazione (commerciale, accademica, o di altro tipo) con cui lo sponsor ha stipulato un contratto per assolvere ad una o più mansioni e funzioni dello sponsor relative allo studio.

1.21 Accesso Diretto

Autorizzazione ad esaminare, analizzare, verificare e riprodurre qualsiasi registrazione e relazione rilevanti per la valutazione di uno studio clinico. Coloro (per esempio

autorità regolatorie nazionali ed estere, responsabili del monitoraggio e della verifica) che hanno accesso diretto a tale documentazione devono prendere ogni ragionevole precauzione per mantenere riservata l'identità dei soggetti e le informazioni di proprietà dello sponsor, nel rispetto delle disposizioni normative applicabili.

1.22 Documentazione

Tutti i documenti, in qualsiasi forma (compresi, tra gli altri, registrazioni scritte, elettroniche, magnetiche e ottiche, scansioni, radiografie ed elettrocardiogrammi), che descrivono o registrano metodi, conduzione, e/o risultati di uno studio, i fattori che incidono su di uno studio e le azioni intraprese.

1.23 Documenti essenziali

Documenti che singolarmente o nel loro insieme consentono di valutare la conduzione di uno studio e la qualità dei dati prodotti.

1.24 Buona Pratica Clinica (GCP)

Uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.

1.25 Comitato Indipendente per il Monitoraggio dei Dati (IDMC) (Commissione di Monitoraggio dei Dati e della Sicurezza, Comitato di Monitoraggio, Comitato di Monitoraggio dei Dati)

Un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati che può essere istituito dallo sponsor per valutare ad intervalli l'andamento di uno studio clinico, i dati di sicurezza, e gli esiti critici di efficacia, e per indicare allo sponsor l'eventualità di continuare, modificare, oppure interrompere lo studio.

1.26 Testimone Imparziale

Una persona, che sia indipendente dallo studio, che non possa essere influenzata in alcun modo dalle persone coinvolte nello studio, che sia presente alla procedura di ottenimento del consenso informato, se il soggetto o il rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto non siano in grado di leggere, e che legga il modulo di consenso informato e tutte le altre informazioni scritte fornite al soggetto.

1.27 Comitato Etico Indipendente (IEC)

Una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da medici e membri non medici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, dei metodi e del materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico.

Lo stato legale, la composizione, la funzione, l'operatività e le disposizioni normative che si riferiscono ai Comitati Etici Indipendenti possono variare da Paese a Paese, ma devono comunque consentire al Comitato Etico Indipendente di agire nel rispetto della GCP descritta in questa linea guida.

1.28 Consenso Informato

Una procedura mediante la quale un soggetto accetta volontariamente di partecipare ad un particolare studio clinico, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti dello studio pertinenti alla sua decisione. Il consenso informato è documentato mediante un modulo di consenso informato scritto, firmato e datato.

1.29 Ispezione

L'effettuazione, da parte di una o più autorità regolatorie, di una revisione ufficiale di documenti, strutture, registrazioni e ogni altra risorsa considerata dall'autorità stessa collegata allo studio clinico; la revisione potrà aver luogo nel centro della sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o della CRO, oppure in qualsiasi altra sede giudicata appropriata dalle autorità regolatorie.

1.30 Istituzione (sanitaria)

Ogni ente o struttura pubblici o privati oppure ambulatori medici o odontoiatrici dove vengono condotti studi clinici.

1.31 Commissione di Revisione dell'Istituzione (IRB)

Una struttura indipendente costituita da medici, scientifici e non-scientifici, responsabili di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte ad uno studio clinico, attraverso, fra l'altro, l'approvazione e la

revisione costante del protocollo dello studio e dei suoi emendamenti, oltre che dei metodi e del materiale da utilizzare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti coinvolti nello studio.

1.32 Rapporto Intermedio sullo Studio Clinico

Un rapporto sui risultati intermedi e valutazione degli stessi sulla base di analisi effettuate durante il corso dello studio.

1.33 Prodotto in Sperimentazione

Una forma farmaceutica di un principio attivo o placebo che viene sperimentata oppure impiegata come riferimento in uno studio clinico, compreso un prodotto autorizzato alla commercializzazione, qualora esso venga impiegato o formulato o confezionato in modo diverso da quello autorizzato, oppure qualora venga utilizzato per un'indicazione diversa da quella approvata, o sia impiegato allo scopo di ottenere ulteriori informazioni su di un uso approvato.

1.34 Sperimentatore

Una persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione. Se uno studio viene condotto da un gruppo di persone in un centro di sperimentazione, lo Sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere chiamato Sperimentatore principale. Vedi anche Aiuto-sperimentatore.

1.35 Sperimentatore / Istituzione

Espressione che indica "lo sperimentatore e/o l'istituzione, ove richiesto dalle disposizioni normative applicabili".

1.36 Dossier per lo Sperimentatore (IB)

Una raccolta di dati clinici e non clinici, relativi al/i prodotto/i in sperimentazione, pertinenti allo studio del/i prodotto/i in sperimentazione nell'uomo (vedi 7. Dossier per lo Sperimentatore).

1.37 Rappresentante Legalmente Riconosciuto

Una persona fisica o giuridica o altro organismo autorizzato dalla legge vigente a fornire il consenso, per conto di un soggetto potenzialmente arruolabile, di partecipare ad uno studio clinico.

1.38 Monitoraggio

La supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

1.39 Rapporto di Monitoraggio

Un rapporto scritto inviato dal responsabile del monitoraggio allo sponsor al termine di ciascuna visita al centro di studio e/o ogni altra comunicazione collegata allo studio, nel rispetto delle SOP dello sponsor.

1.40 Studio Multicentrico

Uno studio clinico effettuato seguendo un unico protocollo, ma in più centri e per questa ragione condotto da più sperimentatori.

1.41 Studio Non Clinico

Studi biomedici non condotti su esseri umani.

1.42 Parere (riferito a Comitato Etico Indipendente)

Il giudizio e/o i suggerimenti forniti da un Comitato Etico Indipendente (IEC).

1.43 Documentazione Medica Originale

Vedi Documenti Originali.

1.44 Protocollo

Un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il razionale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo. Nella presente linea guida, il termine protocollo indica sia il protocollo che i suoi emendamenti.

1.45 Emendamento al Protocollo

Una descrizione scritta di una o più modifiche apportate ad un protocollo, o un chiarimento formale allo stesso.

1.46 Assicurazione della Qualità (QA)

Tutte quelle azioni pianificate e sistematiche che vengono predisposte per garantire che lo studio sia condotto e che i dati siano prodotti, documentati (registrati), e comunicati nel rispetto della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

1.47 Controllo di Qualità (QC)

Le tecniche e le attività operative realizzate nell'ambito del sistema di assicurazione della qualità per verificare che vengano rispettati i requisiti di qualità nelle attività relative allo studio.

1.48 Randomizzazione

La procedura secondo la quale ciascun soggetto dello studio viene assegnato ad un gruppo di trattamento o di controllo, impiegando un elemento di casualità per determinare l'assegnazione allo scopo di ridurre i pregiudizi.

1.49 Autorità Regolatorie

Organismi che hanno il potere di emanare disposizioni normative. Nella presente linea guida il termine Autorità Regolatorie si riferisce anche alle autorità che effettuano una revisione dei dati clinici dello studio e coloro che eseguono ispezioni (vedi 1.29). Talvolta ci si riferisce a questi organismi come autorità competenti.

1.50 Evento Avverso Serio (SAE) o Reazione Avversa Seria da Farmaci (Serious ADR)

Qualsiasi manifestazione clinica sfavorevole che a qualsiasi dosaggio:

- sia fatale,
- metta in pericolo di vita,
- richieda il ricovero in ospedale oppure il suo prolungamento,
- porti ad invalidità/incapacità persistente o significativa,

oppure

- sia un anomalia congenita/un difetto alla nascita.

1.51 Dati Originali

Tutte le informazioni contenute nelle registrazioni originali e nelle copie certificate delle registrazioni originali di referti clinici, osservazioni, o altre attività in uno studio clinico necessarie per la ricostruzione e la valutazione dello studio stesso. I dati originali sono contenuti nei documenti originali (registrazioni originali o copie certificate).

1.52 Documenti Originali

Documenti, dati e registrazioni originali (ad esempio, cartelle ospedaliere, registri clinici ed amministrativi, note di laboratorio, memoranda, diari dei soggetti o schede di valutazione, registrazioni della distribuzione del farmaco, dati registrati mediante strumentazione automatizzata, copie o trascrizioni certificate dopo verifica della loro aderenza all'originale, microfiches, negativi di fotografie, microfilm o supporti magnetici, radiografie, fascicoli dei soggetti, e registrazioni conservate nella farmacia, nei laboratori e nei dipartimenti medico-tecnici coinvolti nello studio clinico).

1.53 Sponsor

Un individuo, una società, un'istituzione, oppure un'organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio clinico.

1.54 Sponsor-Sperimentatore

Un individuo che dà inizio e conduce, da solo o con altri, uno studio clinico, e sotto la cui diretta responsabilità il prodotto da sperimentare viene somministrato, distribuito o utilizzato da un soggetto. Nel termine non sono comprese persone che non siano individui (ad esempio, non indica una società o un'agenzia). Gli obblighi di uno sponsor-sperimentatore comprendono sia quelli di uno sponsor che quelli di uno sperimentatore.

1.55 Procedure Operative Standard (SOP)

Istruzioni scritte particolareggiate, il cui scopo e quello di creare uniformità nella realizzazione di una precisa funzione.

1.56 Aiuto-sperimentatore

Ogni singolo membro (ad esempio: associato, interno, ricercatore) di un team di ricerca clinica, che viene designato e supervisionato dallo sperimentatore, presso il

centro di sperimentazione, per eseguire procedure di rilevanza critica per la sperimentazione e/o per prendere decisioni importanti in relazione alla sperimentazione. Vedi anche Sperimentatore.

1.57 Soggetto/Soggetto dello Studio

Un individuo che partecipa ad uno studio clinico, a cui viene somministrato il/i prodotto/i in sperimentazione oppure che fa parte del gruppo di controllo.

1.58 Codice di Identificazione del Soggetto

Un codice unico assegnato dallo sperimentatore a ciascun soggetto dello studio per tutelare l'identità del soggetto stesso e utilizzato al posto del nome del soggetto quando lo sperimentatore segnala eventi avversi e/o altri dati collegati allo studio.

1.59 Centro di Sperimentazione

Luogo/luoghi dove vengono effettivamente condotte le attività collegate allo studio.

1.60 Reazione Avversa da Farmaci Inattesa

Una reazione avversa, la cui natura o intensità non corrispondono alle informazioni esistenti sul prodotto (per esempio, Dossier per lo Sperimentatore nel caso di un prodotto non approvato in fase di sperimentazione, oppure il foglio illustrativo/il riassunto delle caratteristiche del prodotto nel caso di un prodotto approvato).

1.61 Soggetti Vulnerabili

Individui la cui decisione di offrirsi come volontari in uno studio clinico può essere influenzata impropriamente dall'aspettativa, sia essa giustificata o meno, di benefici legati alla partecipazione, oppure di una possibile azione di ritorsione da parte di individui gerarchicamente superiori, in caso di rifiuto a partecipare. Esempi sono gli appartenenti a gruppi strutturati gerarchicamente, quali studenti di medicina, di farmacia, di odontoiatria o della scuola per infermieri, personale subordinato di un ospedale e di un laboratorio, dipendenti di un'industria farmaceutica, membri delle forze armate, detenuti. Altri soggetti vulnerabili possono essere: pazienti affetti da malattie incurabili, persone ospitate nelle case di riposo, disoccupati o persone indigenti, pazienti in situazioni di emergenza, minoranze etniche, persone senza casa, nomadi, rifugiati, minori e persone incapaci di dare il proprio consenso.

1.62 Benessere (dei soggetti dello studio)

L'integrità fisica e mentale dei soggetti che partecipano ad uno studio clinico.

2. PRINCIPI DI GCP DELL'ICH

2.1 Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la GCP e le disposizioni normative applicabili.

2.2 Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.

2.3 I diritti, la sicurezza, e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

2.4 Le informazioni disponibili, non cliniche e cliniche, relative ad un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto.

2.5 Gli studi clinici devono essere scientificamente validi, e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato.

2.6 Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di una commissione di revisione dell'istituzione (IRB)/un comitato etico indipendente (IEC).

2.7 Le cure mediche prestate e le decisioni di natura medica prese nell'interesse dei soggetti ricadranno sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato oppure, se del caso, di un dentista qualificato.

2.8 Tutti gli individui coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere l'istruzione, la preparazione e l'esperienza necessarie ad espletare le loro specifiche mansioni.

2.9 Un consenso informato deve essere ottenuto liberamente fornito da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio.

2.10 Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata e conservata in modo tale da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica.

2.11 Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.

2.12 I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti, e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.

2.13 Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.

3. COMMISSIONE DI REVISIONE DELL'ISTITUZIONE / COMITATO ETICO INDIPENDENTE (IRB/IEC)

3.1 Responsabilità

3.1.1 Un IRB/IEC deve tutelare i diritti, la sicurezza, ed il benessere di tutti i soggetti che partecipano allo studio. Deve essere prestata particolare attenzione agli studi che coinvolgano soggetti vulnerabili.

3.1.2 L'IRB/IEC deve ottenere i seguenti documenti:

Protocollo/i dello studio e emendamento/i, modulo/i di consenso informato scritto e modifiche del modulo di consenso proposte dallo sperimentatore per uno specifico studio, procedure di reclutamento dei soggetti (per esempio avvisi), informazioni scritte da fornire ai soggetti, Dossier dello Sperimentatore (IB), informazioni disponibili sulla sicurezza, informazioni su pagamento e indennizzo per i soggetti, il curriculum vitae aggiornato dello sperimentatore e/o altra documentazione relativa alle qualifiche, e tutti gli altri documenti che l'IRB/IEC ritiene necessari per adempiere alle proprie responsabilità.

L'IRB/IEC deve esaminare uno studio clinico proposto in un tempo ragionevole e deve documentare il suo parere per iscritto, identificando chiaramente lo studio, i documenti esaminati e le date per quanto riguarda:

- approvazione/parere favorevole;
- modifiche richieste prima di poter esprimere approvazione/parere favorevole;
- mancata approvazione/parere negativo; e
- annullamento/sospensione di qualsiasi precedente approvazione/parere favorevole.

3.1.3 L'IRB/IEC deve considerare le qualifiche dello sperimentatore per lo studio proposto, sulla base di un curriculum vitae aggiornato e/o di ogni altra documentazione pertinente richiesta dall'IRB/IEC stesso.

3.1.4 L'IRB/IEC deve periodicamente riesaminare ogni studio in corso ad intervalli ritenuti appropriati per il grado di rischio per i soggetti, comunque almeno una volta all'anno.

3.1.5 L'IRB/IEC può richiedere che vengano fornite ai soggetti ulteriori informazioni rispetto a quelle indicate al punto 4.8.10 nel caso in cui, a proprio giudizio, tali ulteriori informazioni contribuiscano significativamente alla tutela dei diritti, della sicurezza, e/o del benessere dei soggetti.

3.1.6 Nel caso in cui venga condotto uno studio non-terapeutico con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto (vedi 4.8.12 e 4.8.14), l'IRB/IEC deve garantire che il protocollo proposto e/o altra documentazione soddisfino i princìpi etici fondamentali e rispettino le disposizioni normative applicabili a tali tipi di studio.

3.1.7 Nel caso in cui il protocollo indichi che non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto o del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (vedi 4.8.15), l'IRB/IEC deve garantire che il protocollo proposto e/o altra documentazione soddisfino i princìpi etici fondamentali e che rispettino le disposizioni normative applicabili a tali tipi di studio (cioè in situazioni di emergenza).

3.1.8 L'IRB/IEC deve valutare sia l'ammontare che il metodo di pagamento dei soggetti al fine di garantire che non vi siano situazioni di coercizione né di influenza indebita sui soggetti dello studio. I pagamenti ad un soggetto devono essere rateizzati e non condizionati esclusivamente al completamento dello studio da parte del soggetto.

3.1.9 L'IRB/IEC deve garantire che le informazioni relative al pagamento dei soggetti dello studio, compresi metodi, somme, e tempi di pagamento, siano ben chiarite nel modulo di consenso informato scritto e in ogni altra informazione scritta che venga fornita ai soggetti. Deve essere specificato il modo in cui verrà rateizzato il pagamento.

3.2 Composizione, Funzioni e Operatività

3.2.1 L'IRB/IEC deve essere composto da un numero ragionevole di membri che globalmente possiedono le qualifiche e l'esperienza necessarie per esaminare e

valutare gli aspetti scientifici, medici ed etici dello studio proposto. Si raccomanda che l'IRB/IEC comprenda:

a) Almeno cinque membri.

b) Almeno un membro la cui area di interesse primario sia di carattere non scientifico.

c) Almeno un membro che sia indipendente dall'istituzione/dal centro di sperimentazione.

Solamente i membri dell'IRB/IEC che risultano indipendenti dallo sperimentatore e dallo sponsor dello studio possono votare/dare un proprio parere sullo studio.

Deve essere conservato un elenco dei membri dell'IRB/IEC e delle loro qualifiche.

3.2.2 L'IRB/IEC deve agire nel rispetto di procedure operative scritte, conservare registrazioni scritte delle sue attività e verbali delle riunioni, attenersi alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.

3.2.3 Un IRB/IEC deve prendere le proprie decisioni durante incontri prestabiliti ai quali sia presente almeno il quorum dei componenti, così come previsto dalle procedure operative scritte.

3.2.4 Solamente i membri che partecipano alle revisioni e alle discussioni dell'IRB/IEC devono votare/fornire pareri e/o suggerimenti.

3.2.5 Lo sperimentatore può fornire informazioni su ogni aspetto dello studio, ma non deve partecipare alle delibere dell'IRB/IEC né al voto/parere dell'IRB/IEC.

3.2.6 Un IRB/IEC può convocare, per consulenza, persone esterne con esperienza in specifiche aree.

3.3 Procedure

L'IRB/IEC deve stabilire, documentare per iscritto e seguire le sue procedure, che devono comprendere:

3.3.1 Determinazione della sua composizione (nomi e qualifiche dei suoi membri) e dell'autorità sotto cui è stato istituito.

3.3.2 Programmazione degli incontri, comunicazione ai suoi membri e gestione delle riunioni.

3.3.3 Revisione degli studi dal loro inizio e per tutta la loro durata.

3.3.4 Determinazione della frequenza delle revisioni periodiche, secondo necessità.

3.3.5 Attuazione, sulla base delle disposizioni normative applicabili, di rapida revisione e approvazione/parere favorevole per piccole modifiche in studi in corso che abbiano già ottenuto approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC.

3.3.6 Specificazione che nessun soggetto deve essere ammesso ad uno studio prima che l'IRB/IEC non abbia fornito approvazione scritta/parere favorevole sullo studio.

3.3.7 Specificazione che non devono essere avviate deviazioni dal protocollo, ne modifiche allo stesso, senza che l'IRB/IEC abbia espresso per iscritto approvazione/parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti o quando la/le modifica/che riguarda/riguardano esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio (per esempio, cambio del responsabile del monitoraggio, del recapito telefonico) (vedi 4.5.2).

3.3.8 Specificazione che lo sperimentatore deve immediatamente riferire all'IRB/IEC relativamente a:

a) Deviazioni dal protocollo, o modifiche allo stesso, al fine di eliminare i rischi immediati per i soggetti dello studio (vedi 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).

b) Modifiche che aumentino il rischio per i soggetti e/o che incidano significativamente sulla conduzione dello studio (vedi 4.10.2).

c) Tutte le reazioni avverse da farmaci (ADR) che siano sia serie che inattese.

d) Nuove informazioni che possano incidere negativamente sulla sicurezza dei soggetti o sulla conduzione dello studio.

3.3.9 Garanzia di una tempestiva notifica scritta da parte dell'IRB/IEC allo sperimentatore/all'istituzione per quanto riguarda:

a) Le sue decisioni/pareri relativi allo studio.

b) Le motivazioni delle sue decisioni/pareri.

c) Procedure per l'appello alle sue decisioni/pareri.

3.4 Documentazione

L'IRB/IEC deve conservare tutta la documentazione pertinente (per esempio procedure scritte, elenchi dei membri con relativa professione/istituzione di appartenenza, i documenti presentati, verbali delle riunioni e corrispondenza) per un periodo di almeno 3 anni dopo il termine dello studio e deve renderla disponibile su richiesta da parte delle autorità regolatorie.

Gli sperimentatori, gli sponsor o le autorità regolatorie possono chiedere all'IRB/IEC di fornire le procedure scritte e gli elenchi dei suoi membri.

4. SPERIMENTATORE

4.1 Qualifiche dello Sperimentatore ed Accordi

4.1.1 Lo sperimentatore deve essere qualificato per istruzione, formazione ed esperienza ad assumersi la responsabilità di una adeguata conduzione dello studio, deve soddisfare tutti i requisiti specificati dalle disposizioni normative applicabili e deve fornire la prova della sussistenza di detti requisiti tramite un curriculum vitae aggiornato e/o altra documentazione pertinente richiesta dallo sponsor, dall'IRB/IEC e/o dalle autorità regolatorie.

4.1.2 Lo sperimentatore deve essere pienamente a conoscenza dell'impiego appropriato del/i prodotto/i in sperimentazione, come descritto nel protocollo, nel dossier per lo sperimentatore aggiornato, nelle informazioni sul prodotto ed in altre fonti di informazione fornite dallo sponsor.

4.1.3 Lo sperimentatore deve conoscere le GCP ed operare in accordo con le stesse e con le disposizioni normative applicabili.

4.1.4 Lo sperimentatore/istituzione deve permettere il monitoraggio e la verifica da parte dello sponsor e l'ispezione da parte delle autorità regolatorie competenti.

4.1.5 Lo sperimentatore deve tenere aggiornato un elenco delle persone idoneamente qualificate alle quali abbia delegato compiti significativi relativi allo studio.

4.2 Adeguatezza delle Risorse

4.2.1 Lo sperimentatore deve essere in grado di dimostrare (ad esempio in base a dati retrospettivi) la possibilità di reclutare il numero previsto di soggetti idonei nel periodo di reclutamento concordato.

4.2.2 Lo sperimentatore deve avere tempo sufficiente per eseguire e portare a compimento adeguatamente lo studio nel periodo concordato.

4.2.3 Lo sperimentatore deve avere a disposizione, per la durata prevista dello studio, un appropriato numero di persone qualificate e attrezzature idonee per poter condurre lo studio in maniera adeguata e sicura.

4.2.4 Lo sperimentatore deve far sì che tutte le persone coinvolte nello studio siano adeguatamente informate in merito al protocollo, al/i prodotto/i in sperimentazione ed ai loro compiti e funzioni relativi allo studio.

4.3 Assistenza Medica dei Soggetti che Partecipano allo Studio

4.3.1 Un medico qualificato (o un dentista, quando è il caso), che sia uno sperimentatore od un co-sperimentatore dello studio, deve essere responsabile di tutte le decisioni di ordine medico (od odontoiatrico) relative allo studio.

4.3.2 Durante e dopo la partecipazione del soggetto allo studio, lo sperimentatore/istituzione deve far sì che venga fornita al soggetto assistenza medica adeguata per eventuali eventi avversi, comprese variazioni clinicamente significative dei valori di laboratorio, relativi allo studio. Lo sperimentatore/istituzione deve informare il soggetto quando sia necessaria assistenza medica per malattie intercorrenti di cui lo sperimentatore venga a conoscenza.

4.3.3 Qualora il soggetto che partecipa in una sperimentazione abbia un medico curante ed accetti che questi venga informato della sperimentazione, si raccomanda allo sperimentatore di informare il medico curante del soggetto in merito alla sua partecipazione allo studio.

4.3.4 Anche se il soggetto non è obbligato a spiegare i motivi di un suo ritiro prematuro dallo studio, lo sperimentatore deve compiere ogni ragionevole tentativo per accertarne le ragioni, pur rispettando appieno i diritti del soggetto.

4.4 Comunicazioni con l'IRB/IEC

4.4.1 Prima di iniziare uno studio, lo sperimentatore/istituzione deve ricevere l'approvazione od il parere favorevole scritto e datato dall'IRB/IEC per il protocollo dello studio, per il modulo di consenso informato scritto, per gli aggiornamenti del modulo di consenso, per le procedure di reclutamento dei soggetti (ad esempio comunicazioni informative sullo studio) e per ogni altra eventuale informazione scritta da fornire ai soggetti.

4.4.2 Nell'ambito della domanda scritta dello sperimentatore/istituzione all'IRB/IEC, lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC una copia aggiornata del Dossier dello sperimentatore. Se questo viene aggiornato nel corso dello studio, lo sperimentatore/istituzione ne deve fornire una copia all'IRB/IEC.

4.4.3 Nel corso dello studio, lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC tutti i documenti soggetti a revisione.

4.5 Aderenza al Protocollo

4.5.1 Lo sperimentatore/istituzione deve condurre lo studio in conformità al protocollo concordato con lo sponsor e, se necessario, con le autorità regolatorie previa approvazione/parere favorevole da parte dell'IRB/IEC. Lo sperimentatore/istituzione e lo sponsor devono firmare il protocollo od un contratto alternativo per confermare l'accordo.

4.5.2 Lo sperimentatore non deve attuare alcuna deviazione dal protocollo ne modifica dello stesso senza accordo con lo sponsor e senza previa revisione ed approvazione/parere favorevole documentati da parte dell'IRB/IEC della modifica, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare un rischio immediato per i soggetti oppure quando i cambiamenti implicano solo aspetti logistici od amministrativi dello studio (ad es. cambiamento del responsabile del monitoraggio, cambiamento del recapito telefonico).

4.5.3 Lo sperimentatore o la persona designata dallo sperimentatore deve documentare e spiegare ogni eventuale deviazione dal protocollo approvato.

4.5.4 Lo sperimentatore può attuare una deviazione dal protocollo od un cambiamento dello stesso per eliminare un pericolo immediato per i soggetti partecipanti alla sperimentazione senza previa approvazione/parere favorevole

dell'IRB/IEC. Non appena possibile, la deviazione od il cambiamento attuati, le ragioni di ciò e, se è il caso, le modifiche del protocollo devono essere inviate:

a) all'IRB/IEC per la revisione e l'approvazione/parere favorevole,

b) allo sponsor per accettazione e, se necessario,

c) alle autorità regolatorie.

4.6 Prodotto/i in Sperimentazione

4.6.1 La responsabilità dell'affidabilità del/i prodotto/i in sperimentazione nella/e sede/i dello studio spetta allo sperimentatore/istituzione.

4.6.2 Nei casi in cui sia consentito/richiesto, lo sperimentatore/istituzione può/deve delegare alcuni o tutti i compiti dello sperimentatore/istituzione per la affidabilità del/i prodotto/i in studio nella/e sede/i dello studio ad un farmacista o ad un'altra persona competente che sia sottoposto alla supervisione dello sperimentatore/istituzione.

4.6.3 Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista od altra persona competente, designato dallo sperimentatore/istituzione, deve conservare la documentazione relativa alle consegne e all'inventario del prodotto nella sede dello studio, all'uso del prodotto da parte di ciascun soggetto e alla restituzione allo sponsor o allo smaltimento alternativo del/i prodotto/i non utilizzato/i. Queste registrazioni devono comprendere le date, le quantità, i numeri di lotto o di serie, le date di scadenza (se è il caso) ed i numeri di codice unici assegnati al/i prodotto/i in esame ed ai soggetti dello studio. Gli sperimentatori devono conservare le registrazioni che documentino adeguatamente il fatto che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto/i il/i prodotto/i in studio ricevuto/i dallo sponsor.

4.6.4 I prodotti in studio devono essere conservati come specificato dallo sponsor (vedi 5.13.2 e 5.14.3) ed in conformità con le disposizioni normative applicabili.

4.6.5 Lo sperimentatore deve assicurare che i prodotti in studio siano usati solo in conformità al protocollo approvato.

4.6.6 Lo sperimentatore, od una persona designata dallo sperimentatore/istituzione, deve spiegare il corretto impiego del/i prodotto/i in studio a ciascun soggetto e deve controllare, ad intervalli appropriati al tipo di studio, che ciascun soggetto stia seguendo adeguatamente le istruzioni.

4.7 Procedure di Randomizzazione e Apertura del Cieco

Lo sperimentatore deve seguire le procedure di randomizzazione, se previste, e deve far sì che il codice sia aperto solo in conformità al protocollo. Se lo studio è in cieco, lo sperimentatore deve documentare e spiegare tempestivamente allo sponsor i motivi di una qualsiasi apertura prematura del codice (ad esempio apertura accidentale, apertura dovuta ad un evento avverso serio) del/i prodotto/i in studio.

4.8 Consenso Informato dei Soggetti Coinvolti nello Studio

4.8.1 Nell'ottenere e documentare il consenso informato, lo sperimentatore deve ottemperare alle disposizioni normative applicabili e deve aderire alla GCP ed ai princìpi etici che hanno la loro origine nella 'Dichiarazione di Helsinki'. Prima di iniziare lo studio, lo sperimentatore deve avere approvazione/parere favorevole per iscritto dell'IRB/IEC sul modulo di consenso informato scritto e di ogni altra informazione scritta da fornire ai soggetti.

4.8.2 Il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti, devono essere riveduti ogni volta che divengano disponibili nuove informazioni importanti pertinenti per il consenso del soggetto. Qualsiasi modulo di consenso informato scritto e le informazioni scritte modificati devono ricevere l'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC prima di essere usati. Il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto devono essere informati tempestivamente qualora divengano disponibili nuove informazioni rilevanti per la volontà del soggetto a continuare la sua partecipazione allo studio. La comunicazione di queste informazioni deve essere documentata.

4.8.3 Né lo sperimentatore né il personale che partecipa allo studio devono esercitare alcuna coercizione od influenza indebita su un soggetto per indurlo a partecipare od a continuare a partecipare ad uno studio.

4.8.4 Nessuna delle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, deve contenere un linguaggio che costringa il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto a rinunciare, anche solo apparentemente, ad eventuali diritti legali oppure che esoneri o sembri esonerare lo sperimentatore, l'istituzione, lo sponsor od i loro rappresentanti dalla responsabilità per negligenza.

4.8.5 Lo sperimentatore, o una persona da lui designata, deve informare con completezza il soggetto o, se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, il suo rappresentante legalmente riconosciuto, di tutti gli aspetti

inerenti lo studio, inclusi le informazioni scritte e parere favorevole/approvazione dell'IRB/IEC.

4.8.6 Il linguaggio usato nelle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, deve essere il più possibile pratico, non tecnico e deve essere comprensibile per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto e per il testimone imparziale, ove applicabile.

4.8.7 Prima che possa essere ottenuto il consenso informato, lo sperimentatore od una persona da lui designata deve lasciare al soggetto, od al suo rappresentante legalmente riconosciuto, tutto il tempo necessario e la possibilità di informarsi in merito ai particolari dello studio prima di decidere se partecipare o meno ad esso. A tutte le domande relative allo studio deve essere data una risposta soddisfacente per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto.

4.8.8 Prima della partecipazione del soggetto allo studio, il modulo di consenso informato scritto deve essere firmato e datato personalmente dal soggetto, o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto, e dalla persona che ha condotto la discussione relativa al consenso informato.

4.8.9 Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato.

Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:

il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati al soggetto o ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto;

il soggetto, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio

il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.

Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi e che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.

4.8.10 Sia la discussione sul consenso informato che il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra eventuale informazione scritta che deve essere fornita al soggetto devono comprendere una spiegazione di quanto segue:

a) Che lo studio implica ricerca.

b) Lo scopo dello studio.

c) Il/I trattamento/i previsto/i dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per randomizzazione ad uno dei trattamenti.

d) Le procedure dello studio da seguire, comprese tutte le procedure invasive.

e) Le responsabilità del soggetto.

f) Quegli aspetti dello studio che siano sperimentali.

g) I rischi o gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per il soggetto e, ove applicabile, per l'embrione, il feto od il neonato.

h) I benefici ragionevolmente previsti. Qualora non vi e alcun beneficio clinico previsto per il soggetto, il soggetto deve esserne consapevole.

i) La/e procedura/e o il/i ciclo/i di trattamento alternativi che possano essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e rischi importanti.

j) L'indennizzo e/o il trattamento disponibile per il soggetto nell'eventualità di un danno correlato allo studio.

k) L'eventuale rateizzazione prevista del pagamento dell'indennità/rimborso per il soggetto che partecipa allo studio.

l) Le eventuali spese previste per il soggetto che partecipa allo studio.

m) Che la partecipazione del soggetto allo studio e volontaria e che il soggetto puo rifiutarsi di partecipare allo studio o può ritirarsi dallo studio, in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici di cui il soggetto ha comunque diritto.

n) Che allo/agli addetti al monitoraggio, o allo/agli addetti alla verifica, all'IRB/IEC ed alle autorità regolatorie sarà consentito l'accesso diretto alla documentazione medica originale del soggetto per una verifica delle procedure dello studio clinico e/o dei dati, senza violare la riservatezza del soggetto nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili e che, firmando un modulo di consenso informato, il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso.

o) Che le documentazioni che identificano il soggetto saranno mantenute riservate e, nella misura permessa dalle leggi e/o dalle regolamentazioni applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili. Se i risultati dello studio vengono pubblicati, l'identità del soggetto resterà segreta.

p) Che il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, sarà informato tempestivamente, qualora divengano disponibili informazioni che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione allo studio.

q) La/e persona/e da contattare per ulteriori informazioni riguardanti lo studio ed i diritti dei soggetti che partecipano allo studio e chi contattare nell'eventualità di un danno correlato allo studio.

r) Le circostanze prevedibili e/o le ragioni prevedibili per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere interrotta.

s) La durata prevista della partecipazione del soggetto allo studio.

t) Il numero approssimativo di soggetti che partecipano allo studio.

4.8.11 Prima della partecipazione allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia del modulo di consenso informato scritto firmata e datata ed ogni altra informazione scritta fornita ai soggetti. Durante la partecipazione del soggetto allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia firmata e datata degli aggiornamenti del modulo di consenso informato ed una copia di eventuali modifiche delle informazioni scritte fornite ai soggetti.

4.8.12 Quando uno studio clinico (terapeutico o non terapeutico) include soggetti che possano essere arruolati nello studio solo con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (ad esempio: minori o pazienti con

demenza grave), il soggetto deve essere informato in merito allo studio nella misura compatibile con la sua capacità di comprensione e, se è in grado, deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato scritto.

4.8.13 Ad eccezione di quanto riferito nel punto 4.8.14, uno studio non terapeutico (cioè uno studio in cui non sia previsto un beneficio clinico diretto per il soggetto), deve essere condotto in soggetti che diano personalmente il loro consenso e che firmino e datino il modulo di consenso informato scritto.

4.8.14 Studi non terapeutici possono essere condotti in soggetti con il consenso di un rappresentante legalmente riconosciuto, purché siano soddisfatte le seguenti condizioni:

a) Gli obiettivi dello studio non possono essere raggiunti da uno studio che coinvolga soggetti in grado di fornire personalmente il loro consenso informato.

b) I rischi prevedibili per i soggetti siano modesti.

c) L'impatto negativo sul benessere del soggetto sia ridotto al minimo e sia modesto.

d) Lo studio non sia vietato dalla legge.

e) L'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC sia espressamente richiesto in merito all'inclusione di questi soggetti e l'approvazione/parere favorevole tratti esaurientemente questo aspetto.

Questi studi, a meno che non sia giustificata un'eccezione, devono essere eseguiti in pazienti che presentino una malattia od una condizione fisica per il cui trattamento sia destinato il prodotto in studio. I soggetti in questi studi devono essere controllati in maniera particolarmente attenta e devono essere ritirati dallo studio se sembrano sottoposti a sofferenze indebite.

4.8.15 In situazioni d'emergenza, quando non è possibile ottenere il previo consenso del soggetto, bisogna chiedere il consenso del suo rappresentante legalmente riconosciuto, se presente. Qualora non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto, e non è disponibile il suo rappresentante legalmente riconosciuto, l'arruolamento del soggetto deve richiedere le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti, con l'approvazione/parere favorevole documentato dell'IRB/IEC, per tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto e per

assicurare la conformità alle disposizioni normative applicabili. Il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve essere informato in merito allo studio il più presto possibile e deve essere chiesto il consenso a continuare ed ogni altro consenso, eventualmente necessario (vedi 4.8.10).

4.9 Documentazione e Rapporti

4.9.1 Lo sperimentatore deve assicurare la precisione, la completezza, la leggibilità e la tempestività dei dati riportati allo sponsor nelle schede raccolte dati (CRF) ed in tutti i rapporti richiesti.

4.9.2 I dati riportati sulla CRF, ottenuti dai documenti originali, devono concordare con questi ultimi; altrimenti, le discrepanze devono essere spiegate.

4.9.3 Ogni cambiamento o correzione della CRF deve essere datato, siglato e spiegato (se necessario) e non deve nascondere l'inserimento originale (cioè deve essere mantenuta la possibilità di verifica), ciò vale sia per le modifiche o le correzioni scritte che elettroniche (vedi 5.18.4 (n)). Lo sponsor deve fornire indicazioni agli sperimentatori e/o ai loro rappresentanti designati per effettuare tali correzioni. Lo sponsor deve avere delle procedure scritte per assicurare che le modifiche o le correzioni nelle CRF apportate dai rappresentanti designati dello sponsor siano documentate, necessarie e approvate dallo sperimentatore. Lo sperimentatore deve conservare le registrazioni delle modifiche e delle correzioni.

4.9.4 Lo sperimentatore/istituzione deve conservare i documenti dello studio secondo quanto specificato nei Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico (vedi 8.) e dalle disposizioni normative applicabili. Lo sperimentatore/istituzione deve adottare delle misure per impedire la distruzione accidentale o prematura di questi documenti.

4.9.5 I documenti essenziali devono essere conservati per almeno 2 anni dopo l'ultima approvazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e fino a quando non vi siano domande di AIC in corso o previste o fino a quando siano trascorsi almeno 2 anni dalla interruzione formale dello sviluppo clinico del prodotto in studio. Tuttavia, questi documenti devono essere conservati per un periodo più lungo, se richiesto dalle disposizioni normative applicabili oppure da un accordo con lo sponsor. E' responsabilità dello sponsor informare lo sperimentatore/istituzione a partire da quando non è più necessario conservare questi documenti (vedi 5.5.12).

4.9.6 Gli aspetti finanziari dello studio devono essere documentati in un accordo fra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione.

4.9.7 Su richiesta del monitor, dell'auditor, dell'IRB/IEC o delle autorità regolatorie, lo sperimentatore/istituzione deve mettere a disposizione, con modalità di accesso diretto, tutte le documentazioni richieste relative allo studio.

4.10 Rapporti sullo Stato di Avanzamento

4.10.1 Lo sperimentatore deve inviare annualmente dei riassunti scritti della situazione dello studio all'IRB/IEC o più di frequente, se richiesto dall'IRB/IEC.

4.10.2 Lo sperimentatore deve fornire tempestivamente rapporti scritti allo sponsor, all'IRB/IEC (vedi 3.3.8) e, se è il caso, all'istituzione in merito ad eventuali cambiamenti che influenzino la conduzione dello studio e/o che aumentino il rischio per i soggetti.

4.11 Rapporti sulla Sicurezza

4.11.1 Tutti gli eventi avversi seri (SAE) devono essere segnalati immediatamente allo sponsor, ad eccezione di quelli che il protocollo od altro documento (ad esempio il Dossier per lo Sperimentatore) identifichi come eventi che non necessitano di essere segnalati immediatamente. I rapporti immediati devono essere seguiti tempestivamente da rapporti scritti, dettagliati. I rapporti immediati e di proseguimento devono identificare i soggetti mediante un codice unico assegnato ai soggetti che partecipano allo studio anziché mediante i nomi dei soggetti, i numeri di identificazione personali e/o l'indirizzo. Lo sperimentatore deve, inoltre, adeguarsi alle disposizioni normative applicabili relative alla segnalazione alle autorità regolatorie ed all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaci serie inattese.

4.11.2 Gli eventi avversi e/o le anormalità dei valori di laboratorio identificati nel protocollo come critici per la valutazione della sicurezza devono essere segnalati allo sponsor secondo i requisiti di segnalazione ed entro i periodi di tempo specificati dallo sponsor nel protocollo.

4.11.3 Per i casi di morte segnalati, lo sperimentatore deve fornire allo sponsor ed all'IRB/IEC ogni eventuale informazione supplementare richiesta (per esempio: referti autoptici e rapporti medici conclusivi).

4.12 Conclusione Anticipata o Sospensione dello Studio

Se lo studio viene concluso prematuramente o sospeso per qualsiasi ragione, lo sperimentatore/istituzione deve informare tempestivamente i soggetti che partecipano allo studio, deve assicurare una terapia appropriata ed il follow-up per i soggetti e, se richiesto, dalle disposizioni normative applicabili, deve informare le autorità regolatorie. Inoltre:

4.12.1 Se lo sperimentatore conclude o sospende uno studio senza un precedente accordo con lo sponsor, lo sperimentatore deve informare l'istituzione, se è il caso, e lo sperimentatore/istituzione deve prontamente informare lo sponsor e l'IRB/IEC e deve fornire allo sponsor ed all'IRB/IEC una spiegazione scritta dettagliata della conclusione o della sospensione dello studio.

4.12.2 Se lo sponsor conclude o sospende uno studio (vedi 5.21), lo sperimentatore deve prontamente informare l'istituzione, se e il caso, e lo sperimentatore/istituzione deve prontamente informare l'IRB/IEC e fornire all'IRB/IEC una spiegazione scritta dettagliata della conclusione o della sospensione dello studio.

4.12.3 Se l'IRB/IEC pone fine o sospende la sua approvazione/opinione favorevole di uno studio (vedi 3.1.2 e 3.3.9), lo sperimentatore deve informare l'istituzione, se e il caso, e lo sperimentatore/istituzione deve prontamente notificarlo allo sponsor e fornire allo sponsor una spiegazione scritta dettagliata della conclusione o sospensione dello studio.

4.13 Rapporto Finale dello Sperimentatore

Al completamento dello studio, lo sperimentatore, se e il caso, deve informare l'istituzione; lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC un riassunto dell'esito dello studio ed alle autorità regolatorie ogni eventuale rapporto richiesto.

5. SPONSOR

5.1 Assicurazione e Controllo di Qualità

5.1.1 Lo sponsor ha la responsabilità di adottare e mantenere sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità per mezzo di SOP scritte, al fine di garantire che le sperimentazioni siano condotte ed i dati vengano prodotti, documentati (registrati) e riportati conformemente a quanto stabilito dal protocollo, dalla GCP e dalle disposizioni normative applicabili.

5.1.2 Lo sponsor ha la responsabilità di assicurare il rispetto degli accordi sottoscritti con tutte le parti interessate, al fine di garantire l'accesso diretto (vedi 1.21) in tutte le sedi della sperimentazione ai dati/documenti originali ed ai rapporti dello studio, allo scopo di consentire la funzione di monitoraggio e di verifica da parte dello sponsor stesso e l'ispezione da parte delle autorità regolatorie nazionali ed estere.

5.1.3 Il controllo di qualità deve essere effettuato durante ogni fase della gestione dati al fine di garantire l'attendibilità e la corretta elaborazione degli stessi.

5.1.4 Gli accordi sottoscritti dallo sponsor con lo sperimentatore/istituzione e qualsiasi altra parte coinvolta nella sperimentazione clinica devono essere per iscritto nel protocollo o in un accordo separato.

5.2. Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO)

5.2.1 Lo sponsor può demandare alcuni o tutti i compiti e le funzioni a lui spettanti in materia di sperimentazione ad una CRO facendosi comunque carico della responsabilità finale per la qualità e l'integrità dei dati relativi alla sperimentazione stessa. La CRO ha il compito di adottare sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità.

5.2.2 Tutti i compiti e le funzioni inerenti la sperimentazione demandati ed assunti da una CRO devono essere specificati per iscritto.

5.2.3 Tutti i compiti e le funzioni inerenti la sperimentazione che non vengono specificatamente demandati ed assunti da una CRO sono di competenza dello sponsor stesso.

5.2.4 Ogni riferimento allo sponsor nella presente linea guida e egualmente applicabile ad una CRO laddove questa abbia assunto i compiti e le funzioni dello sponsor inerenti la sperimentazione.

5.3 Consulenza Medica

Lo sponsor deve reclutare personale qualificato facilmente accessibile per ottenerne consulenza riguardo a questioni o problematiche di carattere medico concernenti la sperimentazione. Qualora necessario, consulenti esterni possono essere nominati a tal proposito.

5.4 Progettazione dello Studio

5.4.1 Lo sponsor deve reclutare personale qualificato (ad esempio esperti in biostatistica, farmacologi clinici e medici) nella misura necessaria, durante tutte le fasi della sperimentazione, dalla progettazione del protocollo e delle CRF, dalla pianificazione delle analisi all'esame ed alla redazione di rapporti intermedi e finali riguardanti la sperimentazione.

5.5 Gestione dello Studio, Gestione dei Dati e Conservazione della Documentazione

5.5.1 Lo sponsor deve avvalersi di personale qualificato per la supervisione dell'effettuazione della sperimentazione, della gestione e verifica dei dati, per lo svolgimento di analisi statistiche e per la preparazione di rapporti sulla sperimentazione.

5.5.2 Lo sponsor puo prendere in considerazione l'istituzione di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC) per valutare l'andamento di una sperimentazione clinica, ivi inclusi i dati relativi alla sicurezza e gli esiti di efficacia critici ad intervalli idonei, e consigli lo sponsor su proseguire, modificare o interrompere una sperimentazione. L'IDMC deve disporre di procedure scritte e conservare registrazioni scritte di tutte le sue riunioni.

5.5.3 Qualora si avvalga di sistemi elettronici di elaborazione dei dati e/o sistemi di inserimento a distanza per la gestione dei dati relativi alla sperimentazione, lo sponsor deve:

a) Garantire e documentare che il sistema elettronico per l'elaborazione dei dati sia conforme ai requisiti di completezza, precisione, affidabilità stabiliti dallo sponsor e che questi siano conformi alle caratteristiche prefissate (cioè Validazione).

b) Predisporre SOP per l'utilizzazione di questi sistemi.

c) Assicurarsi che i sistemi siano tali da permettere solo modifiche dei dati documentabili e che non vi sia cancellazione alcuna dei dati immessi nel sistema (cioè predisporre un "tracciato di verifica" ed una traccia dei dati e delle correzioni).

d) Predisporre un sistema di sicurezza che impedisca l'accesso non autorizzato ai dati.

e) Conservare un elenco delle persone autorizzate ad apportare modifiche ai dati (vedi 4.1.5 e 4.9.3)

f) Conservare un adeguato sostegno dei dati.

g) Salvaguardare l'eventuale occultamento (es. mantenere l'occultamento durante l'immissione e l'elaborazione dei dati).

5.5.4 Qualora i dati vengano modificati durante l'elaborazione, deve essere sempre possibile confrontare le osservazioni ed i dati originali con quelli elaborati.

5.5.5 Lo sponsor deve utilizzare un codice di identificazione univoco (vedi 1.58) che permetta l'identificazione di tutti i dati riportati per ogni soggetto.

5.5.6 Lo sponsor, o tutti coloro in possesso di dati, devono conservare tutti i documenti essenziali specifici dello sponsor relativi alla sperimentazione (vedi 8. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).

5.5.7 Lo sponsor deve conservare tutti i documenti essenziali specifici dello sponsor stesso conformemente a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili nella nazione in cui il prodotto è stato approvato e/o dove lo sponsor intende presentare domanda di autorizzazione.

5.5.8 Qualora interrompa lo sviluppo clinico di un prodotto in sperimentazione (cioè per quanto riguarda alcune o tutte le indicazioni, le vie di somministrazione o le forme farmaceutiche), lo sponsor deve conservare tutti i documenti essenziali specifici dello sponsor per almeno due anni dalla formale interruzione o conformemente a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

5.5.9 Qualora interrompa lo sviluppo clinico di un prodotto in sperimentazione, lo sponsor deve informare tutti gli sperimentatori/istituzioni impegnati nella sperimentazione e tutte le autorità regolatorie.

5.5.10 Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati deve essere notificato alle autorità competenti conformemente a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

5.5.11 I documenti essenziali specifici dello sponsor devono essere conservati per almeno due anni dopo l'ultima approvazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e fino a quando non vi siano domande di AIC in corso o previste, o fino a quando siano trascorsi almeno due anni dalla interruzione formale dello sviluppo clinico del prodotto in studio. Tuttavia, tali documenti devono essere conservati più a lungo se così è stato stabilito dalle disposizioni normative applicabili o qualora ne abbia bisogno lo sponsor.

5.5.12 Lo sponsor deve informare lo sperimentatore/istituzione per iscritto della necessità di conservare la documentazione e deve comunicare per iscritto allo sperimentatore/istituzione quando le documentazioni relative alla sperimentazione non gli siano più necessarie.

5.6 Selezione dello Sperimentatore

5.6.1 Lo sponsor è responsabile della selezione dello sperimentatore/istituzione. Ogni sperimentatore deve essere qualificato, per preparazione ed esperienza e deve possedere le risorse necessarie (vedi 4.1, 4.2) per poter condurre adeguatamente la sperimentazione per la quale è stato selezionato. Qualora si organizzi un comitato di coordinamento e/o si proceda alla selezione di uno sperimentatore coordinatore in sperimentazioni multicentriche, l'organizzazione e/o la selezione è di competenza dello sponsor.

5.6.2 Prima di sottoscrivere un accordo con uno sperimentatore/istituzione per la effettuazione di una sperimentazione, lo sponsor deve fornire allo sperimentatore/istituzione il protocollo e la versione aggiornata del Dossier per lo Sperimentatore e deve lasciare allo stesso il tempo necessario per esaminare il protocollo e tutte le informazioni fornite.

5.6.3 Lo sponsor deve ottenere l'accordo dello sperimentatore/istituzione su:
a) effettuare la sperimentazione conformemente a quanto stabilito dalla GCP, dalle disposizioni normative applicabili (vedi 4.1.3) e dal protocollo concordato con lo sponsor e che ha ricevuto approvazione/parere favorevole dall'IRB/IEC (vedi 4.5.1);

b) rispettare le procedure in materia di registrazione/trasmissione dei dati;

c) permettere il monitoraggio, la verifica e le ispezioni (vedi 4.1.4) e

d) conservare i documenti essenziali riguardanti la sperimentazione fino a quando lo sponsor non informi lo sperimentatore/istituzione che tale documentazione non gli è piu necessaria (vedi 4.9.4 e 5.5.12).

Lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione devono firmare il protocollo o un documento alternativo al fine di confermare tale accordo.

5.7 Attribuzione delle Responsabilità

Prima di dare inizio ad uno studio, lo sponsor deve definire, stabilire e ripartire tutti gli obblighi e le funzioni relativi alla sperimentazione stessa.

5.8 Indennizzo per i Soggetti e per gli Sperimentatori

5.8.1 Lo sponsor deve, se stabilito dalle disposizioni normative applicabili, provvedere ad assicurare o a garantire (mediante copertura legale e finanziaria) lo sperimentatore/istituzione contro richieste di indennizzo derivanti dalla conduzione della sperimentazione, con l'esclusione di quei reclami imputabili a imperizia, imprudenza e/o negligenza.

5.8.2 Le polizze e le procedure assicurative dello sponsor devono contemplare, secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili, i costi per il trattamento medico dei soggetti sottoposti a sperimentazione qualora si verificassero complicanze causate dalla sperimentazione.

5.8.3 Quando i soggetti dello studio ricevono l'indennizzo spettante loro, il metodo e le modalità di pagamento dovranno essere conformi a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

5.9 Accordi Finanziari

Gli aspetti finanziari riguardanti la sperimentazione devono essere documentate in un accordo sottoscritto tra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione.

5.10 Notifica/Domanda di Autorizzazione alle Autorità Regolatorie

Prima di dare inizio alla sperimentazione clinica lo sponsor (o lo sponsor ed lo sperimentatore, se stabilito dalle disposizioni normative applicabili) deve sottoporre tutte le richieste necessarie all'attenzione delle autorità regolatorie affinché queste possano esaminarla, accettarla e/o dare l'autorizzazione ad iniziare la sperimentazione, secondo quanto richiesto dalle disposizioni normative applicabili. Qualsiasi notifica/presentazione deve essere datata e deve contenere le informazioni sufficienti per l'identificazione del protocollo.

5.11 Conferma della Revisione da parte dell'IRB/IEC

5.11.1 Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione:

a) Il nome e l'indirizzo dell'IRB/IEC dello sperimentatore/istituzione.

b) La dichiarazione emessa dall'IRB/IEC riguardo alla propria conformità, da un punto di vista organizzativo ed operativo, alla GCP, alle leggi e alle disposizioni normative applicabili.

c) L'approvazione/opinione favorevole documentata dell'IRB/IEC e, qualora venga richiesto dallo sponsor, una copia del protocollo vigente, il/i modulo/i per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti, le procedure per il reclutamento degli stessi, la documentazione relativa ai pagamenti ed ai risarcimenti dei quali possono avvalersi i soggetti e qualsiasi altro documento che l'IRB/IEC possa aver richiesto.

5.11.2 Qualora l'IRB/IEC vincoli la propria approvazione/opinione favorevole alla/e modifica/che di qualsiasi aspetto della sperimentazione, come ad esempio la/e modifica/che del protocollo, del modulo per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti e/o altre procedure, lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione una copia della/e modifica/che apportata/e e dovrà conoscere la data in cui l'approvazione/opinione favorevole e stata espressa dall'IRB/IEC.

5.11.3 Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione la documentazione e le date riguardanti ogni riconferma di approvazione/riesame con opinione favorevole dell'IRB/IEC e di qualsiasi revoca o sospensione dell'approvazione/opinione favorevole.

5.12 Informazioni sul/i Prodotto/i in Studio

5.12.1 Durante la pianificazione della sperimentazione lo sponsor deve assicurarsi che siano disponibili sufficienti dati di sicurezza ed efficacia ottenuti dagli studi non clinici e/o da sperimentazioni cliniche, che possano sostenere l'idoneità del prodotto alla somministrazione a soggetti umani, ai dosaggi, per la durata e per la popolazione selezionata.

5.12.2 Lo sponsor deve aggiornare il Dossier per lo Sperimentatore mano a mano che nuove e rilevanti informazioni si rendano disponibili (vedi 7. Dossier per lo Sperimentatore)

5.13 Produzione, Confezionamento, Etichettatura e Codifica del/i Prodotto/i in Studio

5.13.1 Lo sponsor deve assicurarsi che il prodotto in sperimentazione (inclusi il principio attivo di confronto ed il placebo, se applicabile) sia caratterizzato in modo appropriato in base allo stadio di sviluppo dello stesso, che sia prodotto conformemente alle GMP applicabili e che sia opportunamente codificato ed etichettato in modo da preservare l'eventuale cecità, se applicabile. Inoltre, l'etichettatura deve essere conforme alle disposizioni normative applicabili.

5.13.2 Lo sponsor deve stabilire le temperature più adatte alla conservazione del prodotto in sperimentazione, le modalità di conservazione (ad es. proteggere dalla luce), i tempi di conservazione, i fluidi di ricostituzione e le procedure e gli strumenti per l'infusione se necessari. Lo sponsor deve informare tutte le parti interessate (ad es. addetti al monitoraggio, sperimentatori, farmacisti, persone responsabili della conservazione) di tali modalità.

5.13.3 Il prodotto in sperimentazione deve essere confezionato in modo tale da impedire la contaminazione e qualunque deterioramento durante il trasporto e la conservazione.

5.13.4 Negli studi in cieco il sistema di codifica per il prodotto in sperimentazione deve essere dotato di un meccanismo che permetta la rapida identificazione del prodotto in caso di emergenza medica ma che prevenga un'apertura del cieco non rilevabile.

5.13.5 Qualora, durante lo sviluppo clinico, vengano apportati significativi cambiamenti nella formulazione del prodotto in sperimentazione o nel prodotto di confronto i risultati di ogni studio aggiuntivo del prodotto (es. stabilità, tasso di dissoluzione, biodisponibilità) atti a verificare se questi cambiamenti possano alterare in modo significativo il profilo farmacocinetico del prodotto, devono essere disponibili prima dell'utilizzo della nuova formulazione nelle sperimentazioni cliniche.

5.14 Fornitura e Gestione del/i Prodotto/i in Studio

5.14.1 Lo sponsor ha la responsabilità di fornire allo sperimentatore/istituzione il prodotto in sperimentazione.

5.14.2 Lo sponsor non deve procedere alla fornitura del prodotto in sperimentazione allo sperimentatore/istituzione fino a quando non è in possesso della documentazione necessaria (es. approvazione/opinione favorevole da parte dell'IRB/IEC e delle autorità regolatorie).

5.14.3 Lo sponsor deve assicurarsi che le procedure scritte contengano le istruzioni alle quali lo sperimentatore/istituzione deve attenersi per la gestione e la conservazione del prodotto in sperimentazione, e della documentazione relativa. Le procedure devono riguardare un'adeguata e sicura ricezione del prodotto, la gestione, la conservazione, la distribuzione, il recupero del prodotto inutilizzato da parte dei soggetti e la restituzione allo sponsor del prodotto in sperimentazione rimasto inutilizzato (o lo smaltimento alternativo se autorizzato dallo sponsor ed in conformità a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili).

5.14.4 Lo sponsor deve:

a) garantire la puntuale consegna allo sperimentatore del prodotto in sperimentazione.

b) Conservare i documenti attestanti la spedizione, la ricezione, la sistemazione, il recupero e la distruzione del prodotto in sperimentazione (vedi 8. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).

c) Mantenere un sistema per il recupero del prodotto in sperimentazione e documentare tale recupero (es. ritiro per carenze del prodotto, recupero dopo il termine dello studio, ritiro del prodotto scaduto).

d) Mantenere un sistema per lo smaltimento del prodotto in sperimentazione inutilizzato e per la documentazione di tale smaltimento.

5.14.5 Lo sponsor deve:

a) Provvedere a garantire la stabilità del prodotto in sperimentazione durante il periodo di utilizzazione.

b) Conservare una quantità del prodotto utilizzato nella sperimentazione sufficiente a riconfermare le specifiche del prodotto, qualora necessario, e conservare documentazione delle analisi e delle caratteristiche del lotto del campione. Per quanto la stabilità lo permetta devono essere conservati campioni del prodotto fino a quando l'analisi dei dati della sperimentazione sia ultimata oppure per il periodo stabilito dalle disposizioni normative applicabili, qualora queste richiedono un periodo di conservazione più lungo.

5.15 Accesso alla Documentazione

5.15.1 Lo sponsor deve assicurarsi che nel protocollo o in altro accordo scritto sia specificato che lo sperimentatore/istituzione renda possibile l'accesso diretto ai dati/documenti originali per il monitoraggio, per gli audit, per la revisione da parte dell'IRB/IEC e per l'ispezione da parte delle autorità regolatorie, relativi allo studio.

5.15.2 Lo sponsor deve accertarsi che ogni soggetto abbia acconsentito, per iscritto, all'accesso diretto alla propria documentazione clinica originale per il monitoraggio, l'audit, la revisione da parte dell'IRB/IEC e l'ispezione delle autorità regolatorie, relativi allo studio.

5.16 Informazioni sulla Sicurezza

5.16.1 Lo sponsor è responsabile per la continua valutazione della sicurezza del prodotto in sperimentazione.

5.16.2 Lo sponsor deve informare tempestivamente tutti/e gli/le sperimentatori/istituzioni interessati/e e le autorità regolatorie qualora si dovesse scoprire che qualcosa potrebbe pregiudicare la sicurezza dei pazienti o potrebbe avere risvolti negativi sulla conduzione della sperimentazione o indurre l'IRB/IEC a mutare la propria approvazione/opinione favorevole riguardo alla continuazione della sperimentazione.

5.17 Segnalazione delle Reazioni Avverse da Farmaci

5.17.1 Lo sponsor deve snellire la notifica di tutte le reazioni avverse da farmaci (ADRs) serie ed inattese a tutti/e gli/le sperimentatori/istituzioni interessati/e, all'IRB/IEC, quando necessario, ed alle autorità regolatorie.

5.17.2 Tali segnalazioni urgenti devono essere conformi alle disposizioni normative applicabili ed attenersi a quanto indicato dalla Linea Guida ICH "Gestione dei dati clinici di sicurezza: Definizioni e Standards per la segnalazione accelerata".

5.17.3 Lo sponsor deve sottoporre alle autorità regolatorie tutti gli aggiornamenti sulla sicurezza ed i rapporti periodici secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

5.18 Monitoraggio

5.18.1 Finalità

La finalità del monitoraggio di uno studio è di verificare che:

a) I diritti e il benessere dei soggetti siano tutelati.

b) I dati riguardanti la sperimentazione siano accurati, completi e verificabili per mezzo dei documenti originali.

c) La conduzione della sperimentazione sia conforme a quanto stabilito dal protocollo/emendamenti approvati, alla GCP ed alle disposizioni normative applicabili.

5.18.2 Selezione e Qualifiche dei Responsabili del Monitoraggio

a) I responsabili del monitoraggio devono essere nominati dallo sponsor.

b) I responsabili del monitoraggio devono essere addestrati in modo appropriato e devono avere la conoscenza scientifica e/o clinica richiesta per monitorare la sperimentazione adeguatamente. Le qualifiche degli addetti devono essere documentate.

c) I responsabili del monitoraggio devono possedere un'approfondita conoscenza del prodotto in sperimentazione, del protocollo, del modulo per il consenso informato scritto, di ogni altra informazione scritta destinata ai soggetti, delle SOP dello sponsor, della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

5.18.3 Estensione e Tipo di Monitoraggio

Lo sponsor deve assicurare che le sperimentazioni vengano adeguatamente monitorate. Lo sponsor deve stabilire l'estensione ed il tipo di monitoraggio. L'estensione ed il tipo di monitoraggio devono basarsi su considerazioni quali l'obiettivo, la finalità, la progettazione, la complessità, l'occultamento, la dimensione campionaria e gli esiti dello studio. Generalmente vi è la necessità di svolgere un monitoraggio in loco prima, durante e dopo la sperimentazione. Tuttavia in particolari circostanze lo sponsor può stabilire che il monitoraggio centralizzato in associazione a procedure quali l'addestramento e le riunioni degli sperimentatori, la disponibilità di esaurienti istruzioni scritte possano garantire la corretta conduzione della sperimentazione nel rispetto della GCP. La campionatura statisticamente controllata può rivelarsi un metodo accettabile per la selezione dei dati da verificare.

5.18.4 Responsabilità del Monitor

Il responsabile del monitoraggio deve garantire, conformemente alle richieste dello sponsor, che la sperimentazione venga condotta e documentata in modo appropriato tramite l'espletamento delle seguenti attività, se pertinenti e necessarie per la sperimentazione e la sede della stessa:

a) Agire da principale tramite per la comunicazione tra sponsor e sperimentatore.

b) Verificare che lo sperimentatore sia in possesso di qualifiche e risorse adeguate (vedi 4.1, 4.2, 5.6) e che queste rimangano tali durante l'intero periodo della sperimentazione; che le strutture, ivi compresi i laboratori, le strumentazioni ed il personale siano idonei alla conduzione sicura ed appropriata della sperimentazione e che siano mantenuti adeguati durante l'intero periodo della sperimentazione.

c) Verificare, per il prodotto in sperimentazione, che:

i) i tempi e le condizioni di conservazione siano accettabili e che le forniture siano sufficienti per la durata della sperimentazione.

ii) il prodotto in sperimentazione venga somministrato solo a soggetti in possesso dei requisiti necessari all'assunzione e secondo il dosaggio specificato nel protocollo.

iii) vengano fornite ai soggetti le necessarie istruzioni perché possano correttamente utilizzare, gestire, conservare e restituire il prodotto in sperimentazione.

iv) il ricevimento, l'utilizzo e la restituzione del prodotto presso le sedi di sperimentazione siano controllati e documentati in modo adeguato.

v) lo smaltimento del prodotto in sperimentazione inutilizzato, presso le sedi di sperimentazione, sia conforme alle disposizioni normative applicabili e alle direttive dello sponsor.

d) Verificare che lo sperimentatore segua il protocollo approvato e tutti gli eventuali emendamenti approvati.

e) Verificare che sia stato ottenuto il consenso informato scritto prima della partecipazione di ogni soggetto alla sperimentazione.

f) Garantire che lo sperimentatore riceva la stesura più recente del Dossier dello Sperimentatore, tutta la documentazione e tutte le forniture necessarie ad un corretto svolgimento della sperimentazione stessa in conformità alle disposizioni normative applicabili.

g) Garantire che lo sperimentatore e lo staff della sperimentazione siano adeguatamente informati sulla stessa.

h) Verificare che lo sperimentatore e lo staff della sperimentazione stiano adempiendo le funzioni specificate conformemente al protocollo e secondo qualsiasi altro accordo scritto intercorso tra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione e che non abbiano delegato queste funzioni a individui non autorizzati.

i) Verificare che lo sperimentatore stia reclutando solo soggetti idonei.

j) Notificare il ritmo di reclutamento dei soggetti.

k) Verificare che i documenti originali e altre registrazioni della sperimentazione siano accurati, completi, costantemente aggiornati e conservati.

l) Verificare che lo sperimentatore fornisca tutti i rapporti, le notifiche, le richieste e le presentazioni necessarie e che questi documenti siano accurati, completi, tempestivi, leggibili, datati e che permettano l'identificazione della sperimentazione.

m) Accertare la precisione e la completezza delle registrazioni nelle CRF, nei documenti originali e in altri documenti relativi alla sperimentazione confrontandoli fra loro. In particolare, il responsabile del monitoraggio deve verificare che:

i) I dati richiesti dal protocollo vengano registrati in modo accurato nelle CRF e che siano consistenti con i documenti originali.

ii) Qualsiasi modifica nel dosaggio e/o nella terapia sia ben documentata per ogni soggetto dello studio.

iii) Tutti gli eventi avversi, la medicazioni concomitanti e le malattie intercorrenti vengano riportate in accordo con il protocollo nelle CRF.

iv) Le visite alle quali il soggetto non si sottopone, i test non compiuti e gli esami non effettuati, siano chiaramente riportati come tali nelle CRF .

v) Qualsiasi rinuncia o abbandono della sperimentazione da parte di soggetti reclutati venga riportato e giustificato nelle CRF.

n) Informare lo sperimentatore di qualsiasi errore, omissione o illeggibilità delle registrazioni nelle CRF. Il responsabile del monitoraggio deve garantire che le correzioni, aggiunte o cancellature siano eseguite in modo appropriato, siano datate e spiegate (se necessario) e che siano firmate dallo sperimentatore o da un membro dello staff partecipante alla sperimentazione autorizzato a sottoscrivere cambiamenti nella CRF in vece dello sperimentatore. Questa autorizzazione deve essere documentata.

o) Stabilire se tutti gli eventi avversi (AEs) siano documentati in modo appropriato nei termini di tempo richiesti dalla GCP, dal protocollo, dal IRB/IEC, dallo sponsor e dalle disposizioni normative applicabili.

p) Stabilire se lo sperimentatore stia conservando i documenti essenziali (vedi 8. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).

q) Comunicare allo sperimentatore il mancato rispetto del protocollo, delle SOP, della GCP e delle disposizioni normative applicabili ed agire nel modo piu adatto per prevenire il ripetersi delle deviazioni rilevate.

5.18.5 Procedure di Monitoraggio

Il responsabile del monitoraggio deve seguire le SOP scritte e stabilite dallo sponsor cosi come le procedure che sono indicate specificamente dallo sponsor per il monitoraggio di una data sperimentazione.

5.18.6 Rapporto di Monitoraggio

a) Il responsabile del monitoraggio deve sottoporre allo sponsor un rapporto scritto dopo ogni visita alla sede della sperimentazione o dopo ogni comunicazione riguardante la sperimentazione stessa.

b) I rapporti devono indicare la data, la sede, il nome del responsabile del monitoraggio ed il nome dello sperimentatore o di altre persone contattate.

c) I rapporti devono comprendere un riassunto di ciò che il responsabile del monitoraggio ha controllato e le sue osservazioni riguardanti dati/fatti significativi, deviazioni, carenze, conclusioni, provvedimenti intrapresi o da intraprendere e/o provvedimenti raccomandati per garantire conformità.

d) La revisione e il seguito al rapporto di monitoraggio devono essere documentati dai rappresentanti designati dallo sponsor.

5.19 Verifica

Qualora lo sponsor dovesse eseguire una verifica, come parte integrante della assicurazione della qualità, deve tenere in considerazione:

5.19.1 Finalità

La finalità di una verifica, indipendente e separata dal monitoraggio o dalle funzioni di controllo di qualità usuali, deve consistere nella valutazione della conduzione della sperimentazione e dell'osservanza del protocollo, delle SOP, della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

5.19.2 Selezione e Qualifiche dei Responsabili delle Verifiche

a) Lo sponsor deve incaricare, per la conduzione delle verifiche, individui che siano indipendenti da studi/sistemi clinici.

b) Lo sponsor deve garantire che i responsabili delle verifiche siano qualificati per addestramento ed esperienza per una conduzione appropriata delle verifiche. Le qualifiche relative devono essere documentate.

5.19.3 Procedure di Verifica

a) Lo sponsor deve garantire chela verifica di studi/sistemi clinici sia condotta secondo le procedure scritte dello sponsor riguardo a ciò che deve essere verificato, a come verificarlo, alla frequenza delle verifiche e alla forma ed il contenuto dei rapporti degli addetti alla verifica.

b) Il piano e le procedure di verifica dello sponsor per una sperimentazione devono essere dettate dall'importanza della stessa per la sottomissione alle autorità regolatorie, dal numero dei soggetti arruolati per lo studio, dal tipo e dalla complessità della sperimentazione, dal livello di rischio per ogni soggetto in sperimentazione e da qualsiasi altro problema individuato.

c) Le osservazioni e le conclusioni dei responsabili delle verifiche devono essere documentate.

d) Al fine di preservare l'indipendenza e il valore della funzione delle verifiche, le autorità regolatorie non devono richiedere come prassi abituale i rapporti relativi. Le autorità regolatorie possono richiedere l'accesso ad un rapporto di verifica, a seconda delle circostanze, qualora sussista prova di una grave mancanza nell'osservanza della GCP o nel corso di procedimenti legali.

e) Lo sponsor deve rilasciare un certificato di verifica qualora sia richiesto da regolamentazioni o leggi applicabili.

5.20 Non Conformità

5.20.1 Una non conformità al protocollo, alle SOP, alla GCP e/o alle disposizioni normative applicabili da parte di uno sperimentatore/istituzione o di un membro/i dello staff dello sponsor deve condurre ad una immediata azione da parte dello sponsor per assicurare la conformità.

5.20.2 Qualora il monitoraggio e/o la verifica evidenziassero una non conformità grave e/o persistente da parte di uno sperimentatore/istituzione, lo sponsor deve porre termine alla partecipazione alla sperimentazione da parte dello sperimentatore/istituzione. Quando la partecipazione di uno sperimentatore/istituzione ad uno studio viene interrotta a causa di inadempienza, lo sponsor deve prontamente metterne a conoscenza le autorità regolatorie.

5.21 Conclusione Anticipata o Sospensione dello Studio

Se una sperimentazione viene prematuramente interrotta o sospesa lo sponsor deve prontamente informare lo sperimentatore/istituzione e le autorità regolatorie dell'interruzione o della sospensione e del/i motivo/i di questa. Lo sponsor o lo sperimentatore/istituzione devono anche informare prontamente l'IRB/IEC per giustificare l'interruzione o la sospensione, come specificato dalle disposizioni normative applicabili.

5.22 Rapporti su Sperimentazione/Studio Clinico

Sia che la sperimentazione venga completata o conclusa prematuramente, lo sponsor deve garantire la redazione di rapporti sulla sperimentazione clinica e che questi vengano sottoposti alle agenzie regolatorie, come richiesto dalle disposizioni normative applicabili.
Lo sponsor deve anche garantire che i rapporti della sperimentazione clinica da presentare per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio soddisfino i requisiti fondamentali della Linea Guida ICH "Struttura e Contenuto dei rapporti di Sperimentazioni Cliniche". (NOTA: La Linea Guida in questione specifica che in alcuni casi sono ritenuti accettabili anche rapporti abbreviati sugli studi).

5.23 Studi Multicentrici

Per gli studi multicentrici lo sponsor deve garantire che:

5.23.1 Tutti gli sperimentatori conducano la sperimentazione in stretta osservanza del protocollo concordato con lo sponsor e, se richiesto, con le autorità regolatorie, e che ha ricevuto l'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC.

5.23.2 Le CRF siano state strutturate per raccogliere i dati richiesti da tutte le sedi di sperimentazioni. Agli sperimentatori che stanno raccogliendo dati aggiuntivi dovranno essere fornite anche le ulteriori CRF progettate per la raccolta di tali dati supplementari.

5.23.3 Le responsabilità dello sperimentatore coordinatore e degli altri sperimentatori partecipanti siano documentate prima dell'inizio della sperimentazione.

5.23.4 A tutti gli sperimentatori vengano date istruzioni su come seguire il protocollo, come attenersi all'insieme dei requisiti fondamentali per l'accertamento dei dati clinici e di laboratorio e su come completare le CRF.

5.23.5 Tra gli sperimentatori la comunicazione sia facilitata.

6. PROTOCOLLO SPERIMENTALE ED EMENDAMENTO/I AL PROTOCOLLO

I contenuti di un protocollo di sperimentazione devono generalmente includere i punti indicati di seguito. Tuttavia, alcune informazioni specifiche riguardanti le sedi della sperimentazione possono essere fornite su pagina/e di protocollo separate, o indicate in un accordo separato. Alcune delle informazioni elencate di seguito possono essere contenute in altri documenti facenti riferimento al protocollo come il Dossier dello Sperimentatore.

6.1 Informazioni di Carattere Generale

6.1.1 Titolo del protocollo, numero di identificazione del protocollo e data. Ogni emendamento deve anche essere numerato e datato.
6.1.2 Nome e indirizzo dello sponsor e del responsabile del monitoraggio (se diverso da quello dello sponsor).

6.1.3 Nome e qualifica delle persone autorizzate a firmare il protocollo e gli emendamenti al protocollo a nome dello sponsor.

6.1.4 Nome, qualifica, indirizzo e recapito telefonico del medico specialista (od odontoiatra se appropriato) dello sponsor per quello studio.

6.1.5 Nome e qualifica dello sperimentatore/i che e/sono responsabile/i della conduzione della sperimentazione ed indirizzo e recapito telefonico della/e sede/i della stessa.

6.1.6 Nome, qualifica, indirizzo e recapito telefonico del medico (od odontoiatra, se appropriato) responsabile di tutte le decisioni mediche (od odontoiatriche) nella sede della sperimentazione (se diverso dallo sperimentatore).

6.1.7 Nome, indirizzo del/i laboratorio/i clinico/i e altro/i dipartimento/i medico/i e/o tecnico/i e/o istituzione/i coinvolti nella sperimentazione.

6.2 Informazioni di Base

6.2.1 Nome e descrizione del prodotto in sperimentazione.

6.2.2 Riassunto dei risultati degli studi non clinici che potrebbero avere rilevanza clinica e di altre sperimentazioni cliniche che sono pertinenti per lo studio.

6.2.3 Riassunto degli eventuali rischi e benefici conosciuti e potenziali, se ve ne sono, per l'uomo.

6.2.4 Descrizione e giustificazione della via di somministrazione, del dosaggio, del regime di dosaggio e della durata del trattamento.

6.2.5 Dichiarazione che la sperimentazione sara condotta in ottemperanza al protocollo, alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.

6.2.6 Descrizione della popolazione da studiarsi.

6.2.7 Riferimenti alla letteratura e ai dati che sono di attinenza alla sperimentazione e che forniscono una base di partenza per la sperimentazione stessa.

6.3 Obiettivi e Finalità dello Studio

Dettagliata descrizione degli obiettivi e della finalità della sperimentazione.

6.4 Progettazione dello Studio

L'integrità scientifica della sperimentazione e la credibilità dei dati originati dalla stessa dipendono fondamentalmente dalla progettazione dello studio. La progettazione dello studio deve comprendere:

6.4.1 Una dichiarazione specifica degli esiti primari e secondari, se ve ne sono, che dovranno essere misurati durante la sperimentazione.

6.4.2 Una descrizione del tipo/progetto dello studio da condurre (ad es. in doppio cieco, vs. placebo, a gruppi paralleli) e un diagramma schematico della progettazione dello studio, delle procedure e delle diverse fasi.

6.4.3 Una descrizione delle misure prese per minimizzare/evitare errori sistematici (bias), comprendente:

a) randomizzazione
b) occultamento.

6.4.4 Una descrizione del trattamento dello studio, del dosaggio e del regime di dosaggio del prodotto in sperimentazione. Dovrà essere inclusa anche una descrizione della forma farmaceutica, della confezione e dell'etichettatura del prodotto in sperimentazione.

6.4.5 La durata prevista della partecipazione del soggetto ed una descrizione della sequenza e della durata di tutti i periodi della sperimentazione, compreso l'eventuale prosieguo.

6.4.6 Una descrizione delle "norme per l'interruzione" e dei "criteri di cessazione" validi per i singoli soggetti, per l'intera sperimentazione e per parti di essa.

6.4.7 Procedure per controllare l'affidabilità del prodotto sperimentale, inclusi eventuali placebo e prodotti di confronto.

6.4.8 Conservazione dei codici di randomizzazione e delle procedure per la decodifica di tali codici.

6.4.9 Identificazione di qualunque dato da registrare direttamente sulle CRF (cioè nessuna precedente registrazione scritta od elettronica di dati) e da considerarsi come dati originali.

6.5 Selezione e Ritiro dei Soggetti

6.5.1 Criteri di inclusione dei soggetti.

6.5.2 Criteri di esclusione dei soggetti.

6.5.3 Criteri per il ritiro dei soggetti (cioè interruzione del trattamento col prodotto in sperimentazione /trattamento sperimentale) e procedure indicanti:

a) Quando e come ritirare i soggetti dalla sperimentazione/trattamento col prodotto in studio.

b) Tipo e tempi per la raccolta dei dati relativi ai soggetti ritirati.

c) Se e come i soggetti possono essere sostituiti.

d) Follow-up per i soggetti ritirati dalla sperimentazione/trattamento col prodotto in sperimentazione.

6.6 Trattamento dei Soggetti

6.6.1 Il trattamento da somministrare, inclusi i nomi di tutti i prodotti, il dosaggio, lo schema posologico, la via/modalità di somministrazione e la durata della terapia, compresi il periodo di follow-up dei soggetti per ogni trattamento con prodotto in sperimentazione/gruppo di trattamento/braccio di studio.

6.6.2 Medicazioni/trattamenti permessi (incluse le cure mediche di soccorso) e non permessi prima e/o durante la sperimentazione.

6.6.3 Procedure per monitorare la compliance del soggetto.

6.7 Valutazione dell'Efficacia

6.7.1 Specificazione dei parametri di efficacia.

6.7.2 Metodi e tempi per l'accertamento, la registrazione e l'analisi dei parametri di efficacia.

6.8 Valutazione della Sicurezza

6.8.1 Specificazione dei parametri di sicurezza.

6.8.2 Metodi e tempi per l'accertamento, la registrazione e l'analisi dei parametri di sicurezza.

6.8.3 Procedure per la stesura di rapporti per la registrazione e la segnalazione di eventi avversi e malattie intercorrenti.

6.8.4 Tipo e durata del seguito dei soggetti in seguito ad eventi avversi.

6.9 Statistica

6.9.1 Descrizione dei metodi statistici da impiegare, compresi i tempi di eventuali analisi intermedie programmate.

6.9.2 Il numero pianificato di soggetti da arruolare. Nel caso di sperimentazioni multicentriche, deve essere specificato il numero di pazienti stabilito per ogni sede, la motivazione della scelta della dimensione del gruppo campione, comprese le osservazioni (o i calcoli) sulla potenza dello studio e la giustificazione clinica.

6.9.3 Il livello di significatività da utilizzare.

6.9.4 Criteri per la conclusione della sperimentazione.

6.9.5 Procedura per la gestione dei dati mancanti, inutilizzati o spuri.

6.9.6 Procedure per la segnalazione di qualunque deviazione dal piano statistico originale (qualunque deviazione dal piano statistico originale deve essere descritta e giustificata nel protocollo e/o nel rapporto finale, nel modo appropriato).

6.9.7 La selezione dei soggetti da includere nelle analisi (es. tutti i soggetti randomizzati, tutti i soggetti trattati, tutti i soggetti eligibili, soggetti valutabili).

6.10 Accesso Diretto ai Dati/Documenti Originali

Lo sponsor deve garantire che nel protocollo, o in altro accordo scritto, sia specificato che lo sperimentatore/istituzione permetterà il monitoraggio, la verifica, la revisione dell'IRB/IEC, l'ispezione delle autorità regolatorie relative allo studio fornendo accesso diretto a dati/documenti originali.

6.11 Procedure di Controllo e di Assicurazione della Qualità

6.12 Aspetti Etici

Descrizione di considerazioni etiche relative alla sperimentazione.

6.13 Gestione dei Dati e Conservazione della Documentazione

6.14 Accordi Finanziari e Assicurazioni

Il finanziamento e l'assicurazione, se non trattati in un accordo separato.

6.15 Criteri di Pubblicazione

I criteri di pubblicazione, se non trattati in un accordo separato.

6.16 Supplementi

(NOTA: dal momento che il protocollo ed il rapporto della sperimentazione/studio clinico sono strettamente correlati, ulteriori informazioni in materia potranno essere trovate nella Linea Guida ICH "Struttura e Contenuto dei rapporti di Sperimentazioni Cliniche")

7. DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE

7.1 Introduzione.

Il Dossier per lo Sperimentatore (IB) è una raccolta di dati clinici e non clinici, sul/i prodotto/i in sperimentazione che sono di pertinenza per lo studio del/i prodotto/i nell'uomo. Il suo scopo è quello di fornire agli sperimentatori e alle persone coinvolte nello studio clinico informazioni che rendano più agevole la comprensione del razionale del protocollo e l'aderenza a diversi fattori chiave del protocollo, quali il

dosaggio, la frequenza/l'intervallo delle dosi, i metodi di somministrazione e le procedure per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. La IB rappresenta, inoltre, uno strumento di conoscenza per la gestione clinica dei soggetti durante la sperimentazione. Le informazioni devono essere presentate in una forma concisa, semplice, oggettiva, equilibrata e non promozionale che permetta al clinico, o al potenziale sperimentatore, di comprenderle chiaramente e di fare una valutazione imparziale rischio-beneficio circa l'appropriatezza dello studio proposto. Per questa ragione una persona qualificata da un punto di vista medico deve di solito partecipare alla redazione della IB, il cui contenuto, tuttavia, deve essere approvato anche dagli specialisti delle diverse discipline che hanno fornito i dati.

Questa linea guida indica le informazioni minime che devono essere incluse in una IB e fornisce suggerimenti per la sua stesura. Si presuppone che il tipo e l'ampiezza delle informazioni disponibili possano essere diversi in relazione allo stadio di sviluppo del prodotto in sperimentazione. Una IB di ampio contenuto può non essere necessaria se il prodotto in studio è in commercio e la sua farmacologia è largamente conosciuta dalla classe medica. Se consentito dalle autorità regolatorie, un dossier informativo di base sul prodotto, o il foglio illustrativo o l'etichetta possono rappresentare una valida alternativa, purché essi comprendano informazioni aggiornate, esaurienti e dettagliate su tutti gli aspetti del prodotto in studio che possano essere importanti per lo sperimentatore. Se un prodotto in commercio deve essere studiato per un nuovo impiego (cioè una nuova indicazione) deve essere preparata una specifica IB per il nuovo impiego proposto. La IB deve essere rivista almeno una volta all'anno e sottoposta a revisione per quanto necessario in accordo alle procedure scritte dello sponsor. In relazione allo stadio di sviluppo del prodotto o nel caso si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti, una revisione più frequente puo essere appropriata. Comunque, in accordo con la Good Clinical Practice, nuove informazioni di rilievo possono essere così importanti da dover essere comunicate agli sperimentatori e possibilmente alle Commissioni Istituzionali di Revisione (IRB)/Comitati Etici Indipendenti (IEC) e/o alle autorità regolatorie ancor prima di essere incluse nella IB revisionata.

Generalmente, è responsabilità dello sponsor assicurare che l'aggiornamento della IB sia reso disponibile allo/gli sperimentatore/i ed è responsabilità degli sperimentatori fornire la IB aggiornata agli IRB/IEC responsabili per lo studio. Nel caso in cui uno studio sia promosso da uno sperimentatore, lo sperimentatore-sponsor deve accertare di poter disporre di un dossier sul prodotto fornito dal fabbricante commerciale. Se il

prodotto in studio è fornito dallo sperimentatore-sponsor, allora questi deve fornire le necessarie informazioni al personale coinvolto nella sperimentazione. Nel caso in cui la preparazione di una IB formale sia inattuabile, lo sperimentatore-sponsor deve ampliare, in sostituzione della IB, la sezione del protocollo clinico riguardante le informazioni retrospettive e contenente le informazioni di minima, aggiornate, descritte in questa linea guida.

7.2 Considerazioni Generali

La IB deve comprendere:

7.2.1 Frontespizio

Questo deve riportare il nome dello sponsor, l'identificazione del prodotto in studio (es. sigla sperimentale, nome chimico o nome generico approvato e nome commerciale se legalmente permesso o se voluto dallo sponsor) e la data di distribuzione. Si consiglia inoltre di riportare il numero progressivo dell'edizione ed un riferimento al numero e alla data della edizione precedente sostituita. Un esempio di frontespizio è presentato in Appendice 1.

7.2.2 Dichiarazione di Riservatezza

Lo sponsor puo includere delle istruzioni per lo sperimentatore/i destinatari affinchè la IB sia gestita come un documento riservato destinato all'esclusivo uso ed all'informazione dello staff clinico e dell'IRB/IEC.

7.3 Contenuto del Dossier per lo Sperimentatore

La IB deve contenere le seguenti sezioni, ciascuna con i riferimenti bibliografici ove appropriato:

7.3.1 Indice

Un esempio di indice è presentato nell'Appendice 2.

7.3.2 Riassunto

Deve essere fornito un breve riassunto (preferibilmente di non più di due pagine) che metta in luce i dati disponibili e significativi fisico-chimici, farmaceutici, farmacologici, tossicologici, farmacocinetici, metabolici e clinici pertinenti allo stadio di sviluppo clinico del prodotto in sperimentazione.

7.3.3 Introduzione

Deve essere fornito un breve paragrafo introduttivo che contenga il nome chimico (e il nome generico e quello commerciale se approvato) del/i prodotto/i in studio, tutti i principi attivi, la classe farmacologica del/i prodotto/i e la sua posizione prevista nell'ambito della classe (es. vantaggi), il razionale per condurre la ricerca con il/i prodotto/i in oggetto e le indicazioni profilattiche, terapeutiche o diagnostiche previste. Infine, l'introduzione deve fornire l'approccio generale da seguire nella valutazione del prodotto in studio.

7.3.4 Formulazione e Proprietà Fisico-Chimiche e Farmaceutiche

Si deve fornire una descrizione della/e sostanza/e in studio (compresa la formula chimica e/o di struttura) e un breve riassunto riguardante le proprietà chimico-fisiche e farmaceutiche relative alla sostanza.

Al fine di poter prendere le misure di sicurezza appropriate nel corso della sperimentazione, si deve descrivere e giustificare, se pertinente da un punto di vista clinico, la/e formulazione/i da utilizzare, compresi gli eccipienti. Si devono inoltre fornire istruzioni per la conservazione e per le modalità di impiego della/e forma/e farmaceutica/che.

Devono essere menzionate tutte le analogie strutturali con altri composti conosciuti.

7.3.5 Studi Non Clinici

Introduzione:

Si devono riassumere i risultati di tutti i pertinenti studi non clinici di farmacologia, tossicologia, farmacocinetica e sul metabolismo del prodotto in studio. Questo riassunto deve riguardare la metodologia usata, i risultati e discutere la pertinenza tra i dati ottenuti e gli effetti terapeutici in studio e i possibili effetti sfavorevoli e non desiderati nell'uomo.

Le informazioni da fornire possono comprendere, per quanto appropriato, i seguenti dati se noti/disponibili:

- specie saggiate
- numero e sesso degli animali in ciascun gruppo
- unità di dose (es. mg/Kg)
- intervallo delle dosi

- via di somministrazione
- durata del trattamento
- informazioni sulla distribuzione sistemica
- durata del controllo dopo l'esposizione
- risultati, comprendenti i seguenti aspetti:
  - natura e frequenza degli effetti farmacologici o tossici
  - gravità o intensità degli effetti farmacologici o tossici
  - tempo di insorgenza degli effetti
  - reversibilità degli effetti
  - durata degli effetti
  - relazione di dose-risposta.

Se possibile le informazioni devono essere riassunte in forma di tabelle o di tabulati per rendere più chiara la presentazione.

Le seguenti sezioni devono illustrare i risultati più importanti emersi dagli studi, compresi la relazione dose-risposta degli effetti osservati, l'attinenza all'uomo e tutti gli aspetti da studiare nell'uomo. Se appropriato, i risultati sulla dose efficace e non tossica devono essere comparati nella stessa specie animale (es. deve essere discusso l'indice terapeutico). Deve essere trattata l'attinenza fra queste informazioni e la dose proposta per l'uomo. Qualora sia possibile deve essere effettuata una comparazione in termini di livelli plasmatici/livelli tissutali piuttosto che sulla base di mg/kg.

a) *Farmacologia non clinica*

Si deve includere un riassunto riguardante gli aspetti farmacologici del prodotto in studio e, se appropriato, dei suoi metaboliti significativi studiati negli animali. Questo riassunto deve includere studi che accertino la potenziale attività terapeutica (ad es. modelli di efficacia, legame recettoriale e specificità) e quelli che accertino la sicurezza del prodotto (ad es. studi speciali per accertare gli effetti farmacologici oltre a quelli terapeutici voluti).

b) *Farmacocinetica e Metabolismo negli Animali*

Devono essere riassunti i dati di farmacocinetica, del metabolismo e dell'eliminazione del prodotto in studio in tutte le specie studiate. La discussione dei dati ottenuti deve riguardare l'assorbimento e la biodisponibilità locale e sistemica del prodotto in studio e dei suoi metaboliti e la loro relazione con i dati farmacologici e tossicologici nelle specie animali.

c) *Tossicologia*

Gli effetti tossicologici, ottenuti da studi condotti su diverse specie animali, devono essere riassunti e descritti, se appropriato, relativamente a:

- Dose singola
- Dose ripetuta
- Cancerogenesi
- Studi speciali (es. studi su fenomeni di irritazione e sensibilizzazione)
- Tossicità sulla riproduzione
- Genotossicità (mutagenesi)

7.3.6 Effetti nell'Uomo

Introduzione:

Deve essere presentata una discussione approfondita sugli effetti conosciuti del/i prodotto/i in studio nell'uomo che comprenda le informazioni circa la farmacocinetica, il metabolismo, la farmacodinamica, la relazione dose-risposta, la sicurezza, l'efficacia ed altre attività farmacologiche. Qualora possibile, si deve fornire un riassunto di ciascuno studio clinico già completato. Devono essere fornite oltre alle informazioni derivanti dagli studi clinici, anche quelle risultanti da qualsiasi utilizzo del/i prodotto/i in studio, come ad esempio i dati ottenuti dalla commercializzazione del prodotto.

a) Farmacocinetica e Metabolismo nell'Uomo

- Si deve presentare un riassunto riguardante la farmacocinetica del/i prodotto/i in studio comprendente, se disponibili, i seguenti dati:
- Farmacocinetica (comprendente il metabolismo, se appropriato, e l'assorbimento, il legame alle proteine plasmatiche, la distribuzione e l'eliminazione).
- Biodisponibilità del prodotto in studio (assoluta, ove possibile, e/o relativa) usando una forma farmaceutica di riferimento.
- Sottogruppi di popolazioni (es. sesso, età ed alterata funzionalità organica).
- Interazioni (es. interazioni fra prodotti ed interazioni con gli alimenti).
- Altri dati di farmacocinetica (es. risultati di studi di popolazioni condotti nell'ambito di studi clinici).

b) Sicurezza ed Efficacia

Si deve fornire un riassunto delle informazioni sui dati di sicurezza del/i prodotto/i in studio (compresa quella dei metaboliti, se appropriato), di farmacodinamica, di efficacia e di relazione dose-risposta che sono stati

ottenuti da precedenti studi nell'uomo (volontari sani e/o pazienti). Le implicazioni delle suddette informazioni devono essere discusse. Nei casi in cui un certo numero di sperimentazioni cliniche sia stato completato, una chiara presentazione dei dati potrà essere costituita dall'impiego di riassunti sulla sicurezza e l'efficacia riferiti alle varie sperimentazioni, suddivisi in sottogruppi a seconda delle indicazioni. Saranno utili tabelle riassuntive delle reazioni avverse al farmaco per tutti gli studi clinici (compresi anche quelli effettuati su tutte le altre indicazioni studiate). Devono essere discusse le differenze importanti nel modello/incidenza delle reazioni avverse da farmaco attraverso le indicazioni o i sottogruppi.

La IB deve fornire una descrizione dei possibili rischi e delle reazioni avverse al farmaco che possano essere previsti sulla base di precedenti esperienze con il prodotto in studio o con prodotti correlati. Si deve anche fornire una descrizione delle precauzioni da rispettare o del monitoraggio speciale da effettuare nell'uso sperimentale del/i prodotto/i.

c) Esperienze di Commercializzazione del Prodotto

La IB deve indicare i paesi dove il prodotto in studio è stato approvato o è in commercio. Qualsiasi informazione significativa ottenuta dalla commercializzazione del prodotto deve essere riassunta (es. formulazioni, dosaggi, vie di somministrazione, reazioni avverse da farmaco). La IB deve anche indicare tutti i paesi in cui il prodotto non è stato approvato/registrato per la commercializzazione o è stato ritirato dal commercio o revocato.

7.3.7 Riassunto dei Dati e Guida per lo Sperimentatore

Questa sezione deve presentare una discussione generale dei dati clinici e non-clinici e deve riassumere le informazioni provenienti da varie fonti sui diversi aspetti del/i prodotto/i in studio, qualora sia possibile. In questo modo lo sperimentatore può disporre dell'interpretazione piu esauriente dei dati disponibili e di una valutazione delle implicazioni connesse per futuri studi clinici.

Se appropriato, devono essere discussi i rapporti pubblicati riguardanti prodotti correlati. Ciò puo costituire un ausilio per lo sperimentatore a prevedere reazioni avverse da farmaco o altri problemi durante gli studi clinici.

Lo scopo complessivo di questa sezione è quello di fornire allo sperimentatore un mezzo per giudicare chiaramente i possibili rischi e le reazioni avverse, nonché i test specifici, le osservazioni e le precauzioni che possano rendersi necessari per la conduzione di uno studio clinico. Tale giudizio deve essere basato sulle informazioni disponibili di tipo fisico-chimico, farmaceutico, farmacologico, tossicologico e clinico riguardanti il prodotto in studio. Devono, inoltre, essere fornite allo sperimentatore indicazioni da seguire per il riconoscimento ed il trattamento di eventuali casi di sovradosaggio e di reazioni avverse da farmaco basate su precedenti esperienze nell'uomo e sulle proprietà farmacologiche del prodotto in studio.

7.4 APPENDICE 1:

FRONTESPIZIO (Esempio)

NOME DELLO SPONSOR

Prodotto:
Codice Sperimentale:
Nome/i: Nome chimico, nome generico (se approvato)
Nome/i commerciale/i (se legalmente permesso e se voluto dallo sponsor)

DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE

Edizione Numero:
Data di pubblicazione:

Sostituisce l'Edizione Precedente Numero:
Data:

7.5 APPENDICE 2:

INDICE DEL DOSSIER DELLO SPERIMENTATORE (Esempio)

- Riservatezza (facoltativo)
- Pagina delle firme (facoltativa)

1 . Indice
2 Riassunto
3 Introduzione
4 Formulazione e Proprietà Fisico-Chimiche e Farmaceutiche
5 Studi Non Clinici
5.1 Farmacologia Non Clinica
5.2 Farmacocinetica e Metabolismo negli Animali
5.3 Tossicologia
6 Effetti nell'Uomo
6.1 Farmacocinetica e Metabolismo nell'Uomo
6.2 Sicurezza ed Efficacia
6.3 Esperienze di Commercializzazione del Prodotto
7 Riassunto dei Dati e Guida per lo Sperimentatore

NB: Riferimenti a 1. Pubblicazioni
2. Rapporti
I riferimenti devono essere inseriti alla fine di ciascun capitolo
Appendici (eventuali)

8. DOCUMENTI ESSENZIALI PER LA CONDUZIONE DI UNO STUDIO CLINICO

8.1 Introduzione

I documenti essenziali sono quei documenti che singolarmente e collettivamente permettono di valutare la conduzione di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti. Questi documenti servono a dimostrare la conformità dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor agli standard di Good Clinical Practice e a tutte le disposizioni normative applicabili.

I documenti essenziali servono a numerosi altri ed importanti scopi. L'archiviazione dei documenti essenziali opportunamente effettuata presso lo sperimentatore/istituzione e presso lo sponsor può essere di grande ausilio per una

gestione di successo dello studio da parte dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor. Questi documenti sono anche quelli che vengono usualmente sottoposti a verifica da parte della struttura indipendente dello sponsor ed ispezionati dalle autorità regolatorie come parte del processo per confermare la validità della conduzione dello studio e l'integrità dei dati raccolti.

Di seguito è riportata la lista minima dei documenti essenziali. I diversi documenti sono raggruppati in tre sezioni a seconda della fase dello studio durante la quale essi vengono normalmente prodotti: 1) prima dell'inizio della fase clinica dello studio, 2) durante la conduzione della fase clinica dello studio e 3) dopo il completamento o l'interruzione dello studio. Viene fornita una descrizione dello scopo di ciascun documento e se esso debba essere conservato nell'archivio dello sperimentatore/istituzione o in quello dello sponsor, o in entrambi. E' accettabile che alcuni documenti siano riuniti insieme, purché i singoli elementi siano prontamente identificabili.

Gli archivi principali della sperimentazione devono essere allestiti all'inizio dello studio, sia presso lo sperimentatore/sede sperimentale che presso gli uffici dello sponsor. La visita di chiusura dello studio può essere effettuata solo dopo che il monitor abbia rivisto sia l'archivio dello sperimentatore/istituzione che quello dello sponsor ed abbia confermato che tutti i documenti necessari si trovano nei rispettivi archivi di competenza.

Alcuni o tutti i documenti ai quali si riferisce questa linea guida possono essere soggetti a, e dovranno essere disponibili per, la verifica da parte dello sponsor e ispezione da parte delle autorità regolatorie.

8 2 Prima dell'inizio della Fase Clinica dello Studio

Durante questa fase di programmazione i seguenti documenti devono essere preparat ed archiviati prima che lo studio inizi formalmente

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 2 1	**Dossier per lo Sperimentatore**	Per documentare che le informazioni scientifiche pertinenti ed attuali sul prodotto in studio sono state fornite allo sperimentatore	X	X
8.2 2	**Protocollo ed eventuali emendamenti firmati ed esemplare della Scheda Raccolta Dati (CRF)**	Per documentare l'accordo sperimentatore-sponsor sul protocollo/emendamento(i) e sulla CRF	X	X
8.2 3	**Informazioni per i soggetti** **- Modulo di Consenso Informato (comprese le eventuali traduzioni)**	Per documentare il consenso informato	X	X
	- Altre Informazioni Scritte	Per documentare che ai soggetti sono state date informazioni scritte appropriate (sia nel contenuto che nell'enunciazione) per rafforzare la loro capacità a dare un consenso pienamente informato	X	X
	- Avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)	Per documentare che le misure di arruolamento sono appropriate e non coercitive	X	
8.2.4	**Aspetti finanziari dello studio**	Per documentare l'accordo finanziario tra sperimentatore/istituzione e sponsor per lo studio	X	X

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 2 5	**Assicurazione (se richiesta)**	Per documentare che sarà disponibile, per il(i) soggetto(i), un indennizzo per danni attribuibili allo studio	X	X
8 2 6	**Accordi firmati fra le parti, es**	Per documentare gli accordi		
	- sperimentatore/istituzione e sponsor		X	X
	- sperimentatore/istituzione e CRO		X	X (se richiesto)
	- sponsor e CRO			X
	- sperimentatore/istituzione ed autorità (se richiesto)		X	X
8 2 7	**Approvazione/parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a** **- Protocollo ed eventuali emendamenti** **- CRF (se pertinente)** **- Modulo(i) di Consenso Informato** **- Altre informazioni scritte da fornire al(i) soggetto(i)** **- Avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)** **- eventuale compenso per il soggetto** **- altri documenti approvati**	Per documentare che lo studio è stato oggetto di revisione da parte dell'IRB/IEC ed è stato approvato. Per identificare la versione e la data del(i) documento(i)	X	X
8 2 8	**Composizione dell'IRB/IEC**	Per documentare che la costituzione dell'IRB/IEC è in accordo alla Buona Pratica Clinica	X	X (se richiesto)

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 2 9	**Autorizzazione/Approvazione/ Notifica del Protocollo delle Autorità Regolatorie (ove richiesto)**	Per documentare che una appropriata Autorizzazione/ Approvazione/ Notifica delle Autorità Regolatorie è stata ottenuta prima di iniziare lo studio in conformità alle disposizione normative applicabili	X (se richiesto)	X (se richiesto)
8 2 10	**Curriculum Vitae e/o altri documenti pertinenti che evidenzino la qualifica dello(gli) sperimentatore(i) e del(i) co-sperimentatore(i)**	Per documentare la qualifica e l'idoneità a condurre lo studio e/o ad effettuare la supervisione medica dei soggetti	X	X
8 2 11	**Valori normali/range per le procedure mediche/strumentali/di laboratorio e/o gli esami compresi nel protocollo**	Per documentare i valori normali e/o gli intervalli degli esami	X	X
8 2.12	**Procedure/esami medici/strumentali/ di laboratorio:** **- certificazione o** **- accreditamento o** **- controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o** **- altre validazioni (se richieste)**	Per documentare la competenza della struttura a condurre gli esami richiesti e per convalidare l'attendibilità dei risultati	X (se richiesto)	X
8 2 13	**Esemplare dell'etichetta(e) applicata al(i) contenitore(i) del prodotto in studio**	Per documentare la conformità alle regolamentazioni applicabili sull'etichettatura e l'adeguatezza delle istruzioni fornite ai soggetti		X

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 2 14	**Istruzioni per l'impiego del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio (se non incluse nel protocollo o IB)**	Per documentare le istruzioni necessarie ad assicurare l'appropriata conservazione, confezionamento, distribuzione e smaltimento dei prodotti in studio e dei materiali relativi allo studio	X	X
8 2 15	**Registrazioni dell'invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio**	Per documentare le date di invio, i numeri di lotto ed il metodo usato per la spedizione del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio. Ciò consente di risalire ai lotti del prodotto, di rivedere le condizioni di spedizione e la contabilità	X	X
8 2 16	**Certificato(i) di analisi del(i) prodotto(i) in studio inviato**	Per documentare l'identità chimica, la purezza e la concentrazione del(i) prodotto(i) in studio che deve essere usato per la sperimentazione		X
8 2 17	***Procedure di decodifica per gli* studi in cieco**	*Per documentare come, in caso di emergenza,* l'identità del prodotto in cieco possa essere rivelata senza aprire il codice del trattamento dei restanti soggetti	X	X (terzi se applicabile)
8 2 18	**Lista generale di randomizzazione**	Per documentare il metodo usato per la randomizzazione della popolazione in studio		X (terzi se applicabile)
8 2 19	**Rapporto di monitoraggio pre-studio**	Per documentare l'adeguatezza del centro per lo studio (può essere unificato con il documento 8 2 20)		X

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 2 20	**Rapporto di monitoraggio di avvio studio**	Per documentare che le procedure dello studio sono state riviste con lo sperimentatore ed i suoi collaboratori (può essere unificato con il documento 8.2.19)	X	X

8 3 Durante la Conduzione della Fase Clinica dello Studio

Oltre ad avere nel file i suddetti documenti, i seguenti devono essere aggiunti ai file durante lo studio a riprova che tutte le nuove e pertinenti informazioni sono state documentate, non appena disponibili

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 3 1	**Aggiornamenti del Dossier per lo Sperimentatore (I B.)**	Per documentare che lo sperimentatore viene informato tempestivamente delle informazioni pertinenti non appena disponibili	X	X
8 3.2	**Revisioni di** **- protocollo/emendamento(i) e CRF** **- modulo di Consenso Informato** **- altre informazioni scritte fornite ai soggetti** **- avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)**	Per documentare le revisioni di questi documenti che sono entrate in vigore durante lo studio	X	X
8 3 3	**Approvazione/Parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a:** **- emendamento(i) del protocollo** **- revisione di:** **- modulo di consenso informato** **- altre informazioni scritte da fornire ai soggetti**	Per documentare che l'(gli) emendamento(i) e/o le revisioni sono state sottoposti al IRB/IEC ed hanno ricevuto approvazione/parere favorevole. Per identificare la versione e la data del(i) documento(i)	X	X

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
	- avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati) - altri documenti che hanno ricevuto approvazione/parere favorevole - revisione continua dello studio (se richiesta)			
8 3 4	Autorizzazione/Approvazione/ Notifica delle Autorità Regolatorie, ove richiesto, per: - emendamento(i) del protocollo e di altri documenti	Per documentare la conformità alle disposizioni normative applicabili	X (ove richiesto)	X
8 3 5	Curriculum Vitae per nuovo(i) sperimentatore(i) e/o co-sperimentatore(i)	Vedi 8 2 10	X	X
8.3.6	Aggiornamenti dei valori normali/ range per le procedure/esami medici/ strumentali/ di laboratorio compresi nel protocollo	Per documentare i valori normali e i range che sono stati rivisti durante lo studio (vedi 8.2.11)	X	X
8 3 7	Aggiornamenti delle procedure/ esami medici/strumentali/di laboratorio: - certificazione o - accreditamento o - controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o - altre validazioni (se richieste)	Per documentare che gli esami rimangono adeguati per tutto il corso dello studio (vedi 8 2.12)	X (ove richiesto)	X

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 3 8	**Documentazione di invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio**	(vedi 8 2 15)	X	X
8 3 9	**Certificato(i) di analisi per nuovi lotti di prodotti in studio**	(vedi 8 2 16)		X
8 3 10	**Rapporti di visite di monitoraggio**	Per documentare le visite presso il centro e le osservazioni dell'addetto al monitoraggio		X
8 3 11	**Altre comunicazioni pertinenti oltre ai rapporti delle visite** **- lettere** **- appunti degli incontri** **- appunti delle chiamate telefoniche**	Per documentare qualsiasi accordo o discussione significativi riguardante gli aspetti amministrativi dello studio, le violazioni del protocollo, la conduzione dello studio, la segnalazione degli Eventi Avversi	X	X
8 3 12	**Moduli di consenso informato firmati**	Per documentare che il consenso è stato ottenuto in accordo con la Buona Pratica Clinica e con il protocollo e datato prima della partecipazione del soggetto allo studio Per documentare inoltre il permesso all'accesso diretto (vedi 8 2 3)	X	
8 3 13	**Documenti originali**	Per documentare l'esistenza del soggetto e per convalidare l'integrità dei dati di studio raccolti Per raccogliere i documenti originali relativi allo studio, ai trattamenti clinici e la storia clinica del soggetto	X	

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 3 14	**Schede raccolta dati (CRF) completate, firmate, datate**	Per documentare che lo sperimentatore, o un membro autorizzato del suo staff, confermi le osservazioni registrate	X (copia)	X (originale)
8 3 15	**Documentazione delle correzioni nelle CRF**	Per documentare tutte le variazioni/ aggiunte o correzioni fatte sulle CRF dopo la registrazione dei dati iniziali	X (copia)	X (originale)
8 3 16	**Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti**	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti in conformità con il punto 4 11	X	X
8 3 17	**Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, alle autorità regolatorie e all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese ed altre informazioni sulla sicurezza**	Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, alle autorità regolatorie e all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese in conformità con i punti 5 17 e 4.11 1 ed altre informazioni di sicurezza in conformità con il punto 5.16.2	X (se richiesto)	X
8 3 18	**Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza**	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza in conformità con il punto 5.16 2	X	X
8 3 19	**Rapporti intermedi o annuali all'IRB/IEC e alle Autorità**	Rapporti intermedi o annuali forniti all'IRB/ IEC in conformità con il punto 4.10 e alle autorità in conformità con il punto 5.17 3	X	X (se richiesto)
8 3 20	**Registro dei soggetti valutati**	Per documentare l'identificazione dei soggetti che sono entrati nella fase pre-studio di selezione	X	X (se richiesto)

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 3 21	**Lista dei codici di identificazione dei soggetti**	Per documentare che lo sperimentatore/ istituzione conserva una lista confidenziale dei nomi di tutti i soggetti ai quali è stata attribuita una numerazione relativa allo studio al momento dell'arruolamento Permette allo sperimentatore/istituzione di rivelare l'identità di ciascun soggetto	X	
8 3 22	**Registro dei soggetti arruolati**	Per documentare l'arruolamento da un punto di vista cronologico, mediante la numerazione attribuita ai soggetti	X	
8 3 23	**Gestione quantitativa del(i) prodotto(i) in studio presso la sede sperimentale**	Per documentare che il(i) prodotto(i) in studio è stato usato in accordo al protocollo	X	X
8 3 24	**Foglio delle firme**	Per documentare le firme e le iniziali di tutte le persone autorizzate ad inserire dati e/o ad apportare correzioni nelle CRFs	X	X
8 3 25	**Registrazione di eventuali campioni di natura organica (fluidi/tessuti) conservati**	Per documentare il luogo di conservazione e l'identificazione di campioni se i saggi devono essere ripetuti	X	X

8 4 Dopo il Completamento o l'Interruzione dello Studio

Dopo il completamento o l'interruzione dello studio, tutti i documenti identificati nelle sezioni 8 2 e 8 3 devono essere in archivio assieme ai seguenti

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut	Sponsor
8 4 1	**Gestione quantitativa del(i) prodotto(i) in studio presso la sede della sperimentazione**	Per documentare che il(i) prodotto(i) in studio è stato usato in accordo al protocollo Per documentare il conteggiò finale del(i)prodotto(i) in studio ricevuto presso la sede, distribuito ai soggetti, restituito dai soggetti e restituito allo sponsor	X	X
8 4 2	**Documentazione riguardante la distruzione del prodotto in studio**	Per documentare la distruzione, da parte dello sponsor o presso la sede, del prodotto in studio inutilizzato	X (se distrutto presso la sede)	X
8 4 3	**Lista completa del codice di identificazione dei soggetti**	Per permettere l'identificazione di tutti i soggetti arruolati nello studio, nel caso in cui siano richiesti controlli successivi La lista deve essere conservata come un documento riservato e per un periodo di tempo concordato	X	
8 4 4	**Certificato di Verifica (se disponibile)**	Per documentare l'effettuazione della verifica		X
8 4 5	**Rapporto di monitoraggio di chiusura dello studio**	Per documentare che tutte le attività richieste per la chiusura dello studio sono state completate e che i documenti essenziali sono conservati negli archivi appropriati		X
8 4 6	**Documentazione riguardante l'attribuzione e la decodifica del trattamento**	Restituita allo sponsor per documentare qualsiasi decodifica che possa essere stata effettuata		X

	Documento	Scopo	Archivio Sperim./Istitut.	Sponsor
8 4 7	**Rapporto finale dello sperimentatore all'IRB/IEC ove richiesto e, se applicabile, alle Autorità Regolatorie**	Per documentare il completamento dello studio	X	
8 4 8	**Rapporto clinico dello studio**	Per documentare i risultati e l'interpretazione dello studio	X (se applicabile)	X

ALLEGATO 2

ELENCO DELLE LINEE GUIDA EUROPEE PER LE PROVE CLINICHE, COMPRESE NEL VOLUME III, PARTE 2, DELLA PUBBLICAZIONE DELLA COMMISSIONE EUROPEA «LA DISCIPLINA RELATIVA AI MEDICINALI DELLA UNIONE EUROPEA» 1996; A CURA DELL'UFFICIO PUBBLICAZIONI DELLA COMMISSIONE EUROPEA